RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 300 mg/25 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetto noto:
IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 34,16 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 300 mg/12,5 mg e IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 300 mg/ 25 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 68,32 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film oblunghe, di colore rosa e biconvesse con una lunghezza pari a circa 13 mm.

IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Compresse rivestite con film oblunghe, di colore rosa e biconvesse con una lunghezza pari a circa 16 mm.

IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 300 mg/25 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film oblunghe, di colore rosso e biconvesse con una lunghezza pari a circa 16 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.
Questa combinazione in dose fissa trova indicazione in pazienti adulti la cui pressione arteriosa non viene adeguatamente controllata con irbesartan o idroclorotiazide quando somministrati da soli (vedere paragrafo 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia
IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG può essere assunto una volta al giorno, con o senza cibo.
Si raccomanda la titolazione dei singoli componenti (vale a dire irbesartan e idroclorotiazide).

Quando appropriato sotto il profilo clinico si consideri il passaggio diretto dalla monoterapia alla terapia con combinazione a dose fissa.

- Si somministri IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 150 mg/12,5 mg in pazienti la cui pressione arteriosa non viene adeguatamente controllata con idroclorotiazide o irbesartan 150 mg quando somministrati da soli;
- Si somministri IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 300 mg/12,5 mg in pazienti la cui pressione arteriosa non viene sufficientemente controllata con irbesartan 300 mg o con IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 150 mg/12,5 mg.
- Si somministri IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 300 mg/25 mg in pazienti la cui pressione arteriosa non viene sufficientemente controllata con IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 300 mg/12,5 mg.

Non è raccomandata la somministrazione di dosi superiori a 300 mg di irbesartan e a 25 mg di idroclorotiazide una volta al giorno.
Quando necessario IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG può essere somministrato con altri medicinali antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Popolazioni speciali

Compromissione renale: per la presenza di idroclorotiazide, IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questa popolazione i diuretici dell'ansa sono da preferire ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

posologici in quei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione epatica: IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG non è indicato nei soggetti con insufficienza epatica grave. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con disfunzione epatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG nei pazienti con lieve o moderata disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Anziani: Non è necessario alcun aggiustamento posologico di IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG negli anziani.

Popolazione pediatrica: Non si raccomanda l'impiego di IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG nei bambini e negli adolescenti perché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Metodo di somministrazione
Per uso orale

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o verso altre sostanze derivate della sulfonamide (l'idroclorotiazide è un derivato della sulfonamide).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia.
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.
- L'uso concomitante di IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1.73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione – Pazienti ipovolemici: in pazienti ipertesi senza altri fattori di rischio per l'ipotensione l'associazione di irbesartan e idroclorotiazide è stata raramente associata a ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o con iposodiemia a causa di un'intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima di iniziare la terapia con IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG.

Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con mono-rene funzionante, e trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG, un effetto simile deve essere previsto.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Insufficienza renale e trapianto di reni: quando IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG viene usato in pazienti con disfunzione renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico.
Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG a pazienti con trapianto renale recente. IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con disfunzione renale si può riscontrare un'azotemia indotta dai tiazidici. Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia ≥30 ml/min. Tuttavia nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata (clearance della creatinina ≥30 ml/min, ma <60 ml/min) l'associazione a dosaggio fisso deve essere somministrata con cautela.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Compromissione epatica: i tiazidici devono essere usati con prudenza in pazienti con ridotta funzione epatica o malattia epatica progressiva: minime alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono infatti precipitare il coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con irbesartan/idroclorotiazide nei pazienti con insufficienza epatica.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: come con altri vasodilatatori, si richiede cautela nei pazienti affetti da stenosi delle valvole aortica e mitrale oppure da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Iperaldosteronismo primario: i pazienti affetti da aldosteronismo primario non rispondono in genere a farmaci ipotensivi che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina.
Per questa ragione l'uso di IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG non è raccomandato.

Effetti metabolici ed endocrini: la terapia con diuretici tiazidici può compromettere la tolleranza del glucosio. Nei pazienti diabetici può essere necessario adattare il dosaggio dell'insulina o degli agenti ipoglicemici orali. Un diabete mellito latente può diventare palese durante la terapia con tiazidici.
Aumenti nei livelli di colesterolo e trigliceridi possono essere associati alla terapia diuretica a base di tiazidici; comunque, alla dose di 12,5 mg presente

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

nell'associazione di IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG, nessun effetto o effetti minimi sono stati segnalati.
In alcuni pazienti in terapia con i tiazidici si possono verificare casi di iperuricemia o crisi di gotta.

Squilibrio elettrolitico: come nel caso di qualsiasi paziente sottoposto a terapia diuretica la determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli adeguati.
I tiazidici, incluso l'idroclorotiazide, possono provocare squilibrio idrico o elettrolitico (incluse ipopotassiemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica). I segni premonitori dello squilibrio idrico o elettrolitico sono xerostomia, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, crampi o dolore muscolare, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastro-intestinali tipo nausea e vomito.
Sebbene l'ipopotassiemia si possa sviluppare con l'impiego dei diuretici tiazidici, la terapia concomitante con irbesartan può ridurre l'ipopotassiemia indotta dai diuretici. Il rischio di ipopotassiemia è altissimo nei pazienti con cirrosi epatica, in pazienti alle prese con diuresi veloce, in pazienti con assunzione inadeguata di elettroliti per via orale e in pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH. Di contro, per la presenza di irbesartan in IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG, può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di disfunzione renale e/o scompenso cardiaco e diabete mellito.
Si raccomanda un adeguato monitoraggio dei livelli di potassio sierico nei pazienti a rischio. I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti salini contenenti potassio dovranno essere somministrati con cautela in concomitanza con IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG (vedere paragrafo 4.5).
Non vi è evidenza che irbesartan riduca o prevenga l'iposodiemia indotta da diuretici. L'ipocloremia che si può verificare è generalmente di lieve entità e non richiede alcun trattamento.
I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e provocare l'incremento leggero e intermittente di calcio sierico in assenza di patologie note nel metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere prova di latente iperparatiroidismo. I tiazidici devono essere sospesi prima di eseguire i test per la funzione paratiroidea.
I tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, la quale può portare a ipomagnesiemia.

Litio: l'associazione di litio e IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Test anti-doping: l'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può portare a un risultato positivo dell'analisi del test anti-doping.

In generale: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave o con patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, che interessano tale sistema, è stato associato alla

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.5). Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto del miocardio o ictus.
Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide si possono manifestare in pazienti con o senza precedente storia di allergie o asma bronchiale; tuttavia, nei primi, tali reazioni sono più probabili.
La possibilità di esacerbazione o attivazione di un lupus eritematoso sistemico è stata segnalata con l'uso di tiazidici.
Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Gravidanza: la terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antiipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso: farmaci sulfamidici o farmaci derivati sulfamidici possono causare una reazione idiosincratica, con conseguente miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Dal momento che l'idroclorotiazide è un sulfamidico, finora sono stati segnalati con idroclorotiazide solo casi isolati di glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono improvvisa riduzione dell'acutezza visiva o dolore oculare e si verificano in genere entro poche ore o settimane dall'inizio della terapia. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario è quello di interrompere l'assunzione del farmaco il più rapidamente possibile. Può essere necessario un trattamento medico o chirurgico immediato se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla penicillina o al sulfamidico (vedere paragrafo 4.8).

Lattosio: questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Altri agenti antipertensivi: l'effetto antipertensivo di IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG può aumentare con l'uso concomitante di altri antipertensivi. Irbesartan ed idroclorotiazide (a dosaggi fino a 300 mg di

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

irbesartan/25 mg di idroclorotiazide) sono stati somministrati con sicurezza con altri antipertensivi, compresi calcio-antagonisti e beta-bloccanti adrenergici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può determinare ipovolemia e, se questa non viene corretta prima, può comportare il rischio di ipotensione all'inizio della terapia con irbesartan con o senza diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali contenenti aliskiren: la combinazione di IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG con medicinali contenenti aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o compromissione renale da moderata a grave (VFG < 60 ml/min/1.73 m^2) e non è raccomandata in altri pazienti.

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Litio: sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio ed inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Effetti simili sono stati finora documentati molto raramente con irbesartan. Inoltre la clearance renale del litio viene ridotta dai tiazidici e il rischio di tossicità da litio potrebbe di conseguenza aumentare con IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG. Pertanto la co-somministrazione di IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG e litio non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso di tale combinazione si rivela necessario, i livelli sierici di litio devono essere attentamente monitorati.

Farmaci che influiscono sui livelli di potassio: la deplezione di potassio determinata da idroclorotiazide è attenuata dall'effetto di risparmio del potassio indotto da irbesartan. Tuttavia, questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico sarebbe potenziato da altri medicinali che inducono una perdita di potassio e ipopotassiemia (altri potassiuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica). Di contro, in base all'esperienza con altri medicinali che riducono l'attività del sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei diuretici risparmiatori di potassio, dei supplementi di potassio, dei sostituti salini che contengono potassio o di altri medicinali in grado di aumentare i livelli sierici di potassio (es. eparina sodica) può causare incrementi della potassiemia. Si raccomanda un controllo adeguato del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci influenzati da alterazioni del potassio sierico: quando IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG è somministrato in associazione con altri medicinali potenzialmente pericolosi in caso di alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

Farmaci antinfiammatori non steroidei: quando gli antagonisti dell'angiotensina II vengono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

steroidei (p.e. inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico (>3 g/die) e FANS non selettivi) può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo.
Come con gli ACE-inibitori, l'uso concomitante di antagonisti dell'Angiotensina II e FANS può determinare un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, includendo una possibile insufficienza renale acuta, ed un aumento del potassio sierico, soprattutto nei pazienti con precedente scarsa funzionalità renale. L'associazione deve essere somministrata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e la funzione renale deve essere monitorata dopo l'inizio della terapia concomitante ed in seguito periodicamente.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: negli studi clinici, la farmacocinetica dell'irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato da CYP2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin, un medicinale metabolizzato dal CYP2C9. Gli effetti degli induttori CYP2C9, come la rifampicina, sulla farmacocinetica dell'irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide: in caso di somministrazione concomitante i seguenti farmaci possono interagire con i diuretici tiazidici:

Alcool: può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (agenti orali ed insulina): potrebbe essere necessario adattare il dosaggio del farmaco antidiabetico (vedere paragrafo 4.4).

Resine di colestiramina e colestipolo: l'assorbimento dell'idroclorotiazide viene diminuito in presenza di resine a scambio anionico; IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG deve essere preso almeno un'ora prima o dopo quattro ore dalla somministrazione di questi farmaci.

Corticosteroidi, ACTH: intensificata deplezione elettrolitica, in particolare ipopotassiemia.

Glicosidi digitalici: l'ipopotassiemia indotta dai tiazidici oppure l'ipomagnesiemia possono favorire l'insorgenza di aritmie cardiache indotte dalla digitale (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antinfiammatori non steroidei: la somministrazione di FANS può ridurre gli effetti diuretici, natriuretici e antiipertensivi dei diuretici tiazidici in alcuni pazienti.

Amine Pressorie (ad es. noradrenalina): l'effetto delle amine pressorie può essere diminuito, ma non tanto da precluderne l'uso.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Miorilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (es. tubocurarina): l'effetto dei rilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti può essere potenziato dall'idroclorotiazide.

Medicinali antigottosi: potrà essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antigottosi visto che l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfinpirazone. La somministrazione contemporanea con diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Sali di calcio: è possibile l'aumento dei livelli di calcio in siero a causa della diminuita escrezione quando somministrato contemporaneamente ai diuretici tiazidici. Se è necessario somministrare supplementi di calcio o medicinali risparmiatori di calcio (es. terapia con vitamina D), la calcemia deve essere controllata ed il dosaggio di calcio modificato di conseguenza.

Carbamazepina: l'uso concomitante di carbamazepina e idroclorotiazide è stato associato con il rischio di iponatremia sintomatica. Gli elettroliti devono essere monitorati durante l'uso concomitante. Se possibile, deve essere usata un'altra classe di diuretici.

Altre interazioni: l'uso contemporaneo di diuretici tiazidici con beta-bloccanti e diazossido può aumentare il rischio di iperglicemia. I farmaci anticolinergici (es. atropina, biperiden), possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico attraverso una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento gastrico. I tiazidici possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina. I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici (es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare il loro effetto mielodepressivo.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA):
La somministrazione degli AIIRAs non è raccomandata durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione degli AIIRAs è controindicata (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Non sono disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio connesso agli inibitori recettoriali dell'Angiotensina II (AIIRA), tuttavia la possibilità che esistano rischi simili per questa classe di farmaci non può essere esclusa. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antiipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo e il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).
Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.
I neonati le cui madri hanno assunto AIIRA devono essere attentamente monitorati per ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide
L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo di azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere impiegata per il trattamento di edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza che vi sia un effetto benefico sul decorso della malattia. L'idroclorotiazide non deve essere utilizzata per il trattamento dell'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza, tranne che in quelle rare situazioni in cui nessun altro trattamento può essere utilizzato.

Poiché IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG contiene idroclorotiazide, non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. Si deve passare ad un appropriato trattamento alternativo prima di pianificare una gravidanza.

<u>Allattamento:</u>

Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA):

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG durante l'allattamento, IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

Non è noto se irbesartan o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.
Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili nei ratti hanno mostrato l'escrezione di irbesartan o dei suoi metaboliti nel latte (per dettagli vedere 5.3).

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Idroclorotiazide
Idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

Fertilità
Irbesartan non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti trattati e sulla loro prole fino a livelli di dose che inducono i primi segni di tossicità parentale (vedere paragrafo 5.3).

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. In base alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che, durante il trattamento dell'ipertensione, possono occasionalmente verificarsi vertigini o stanchezza.

4.8. Effetti indesiderati

Associazione Irbesartan/Idroclorotiazide
Il 29,5% di 898 pazienti ipertesi che hanno ricevuto varie dosi di irbesartan/idroclorotiazide (intervallo: da 37,5 mg/6,25 mg fino a 300 mg/25 mg) nell'ambito di studi controllati verso placebo ha manifestato reazioni avverse. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state capogiri (5,6%), affaticamento (4,9%), nausea/vomito (1,8%) e minzione anomala (1,4%). Nell'ambito di alcuni studi clinici sono stati inoltre osservati aumenti di azotemia, (BUN) (2,3%), creatina chinasi (1,7%) e creatinina (1,1%).

La tabella 1 riporta le reazioni avverse derivanti da segnalazioni spontanee e dagli studi clinici controllati verso placebo.

La frequenza degli effetti indesiderati riportati di seguito è definita usando la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (da ≥ 1/100 a < 1/10); non comune (da ≥ 1/1.000 a < 1/100); raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse derivanti da segnalazioni spontanee e dagli studi clinici controllati verso placebo.

Esami diagnostici:	Comune: aumento dell'azotemia (BUN), creatinina e creatinchinasi
	Non comune: riduzioni delle concentrazioni sieriche di potassio e sodio.

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie cardiache: Non comune: sincope, ipotensione, tachicardia, edema

Patologie del sistema nervoso: Comune: capogiri
Non comune: capogiri ortostatici
Non nota: cefalea

Patologie dell'orecchio e del labirinto: Non nota: tinnito

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: Non nota: tosse

Patologie gastrointestinali: Comune: nausea/vomito
Non comune: diarrea
Non nota: dispepsia, disgeusia

Patologie renali e urinarie: Comune: disturbi della minzione
Non nota: funzione renale compromessa inclusi casi isolati di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo: Non comune: gonfiore alle estremità
Non nota: artralgia, mialgia

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: Non nota: iperpotassiemia

Patologie vascolari: Non comune: vampate

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: Comune: affaticamento

Disturbi del sistema immunitario: Non nota: reazioni di ipersensibilità come: angioedema, eruzione cutanea, orticaria

Patologie epatobiliari: Non comune: ittero
Non nota: epatiti, disfunzione epatica

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: Non comune: disfunzioni sessuali, alterazioni della libido.

<u>Ulteriori informazioni sui singoli componenti:</u> in aggiunta alle reazioni avverse descritte sopra per la combinazione, altre reazioni avverse riportate precedentemente con uno dei componenti possono essere potenziali reazioni avverse con IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG. Nelle Tabelle 2 e 3 che seguono, sono elencate le reazioni avverse riportate con i singoli componenti di IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 2. Reazioni avverse riportate con l'uso di **irbesartan** in monoterapia

Patologie del sistema emolinfopoietico Non nota: trombocitopenia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: Non comune: dolore al torace

Tabella 3. Reazioni avverse (indipendentemente dalla relazione con il medicinale) riportate con l'uso di idroclorotiazide in monoterapia

Esami diagnostici:	Non nota: squilibrio elettrolitico (comprese iponatriemia e ipopotassiemia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento di colesterolo e trigliceridi
Patologie cardiache:	Non nota: aritmie cardiache
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota: anemia aplastica, depressione del midollo osseo, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
Patologie del sistema nervoso:	Non nota: vertigini, parestesia, senso di testa leggera, sindrome delle gambe senza riposo
Patologie dell'occhio:	Non nota: transitorio offuscamento della visione, xantopsia, miopia acuta e glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota: distress respiratorio (tra cui polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali:	Non nota: pancreatite, anoressia, diarrea, stipsi, irritazione gastrica, scialoadenite, perdita dell'appetito
Patologie renali e urinarie:	Non nota: nefrite interstiziale, disfunzione renale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	Non nota: reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica, angioite necrotizzante (vasculiti, vasculiti cutanee), reazioni cutanee simil-lupus eritematoso, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo, reazioni di fotosensibilità, rash, orticaria.
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:	Non nota: debolezza, spasmo muscolare

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie vascolari: Non nota: ipotensione posturale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: Non nota: febbre

Patologie epatobiliari: Non nota: ittero (ittero colestatico intraepatico)

Disturbi psichiatrici: Non nota: depressione, disturbi del sonno

Gli eventi avversi dose-dipendenti dell'idroclorotiazide (soprattutto disordini elettrolitici) possono aumentare con l'incremento graduale del suo dosaggio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Trattamento
Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG. Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite consistono in induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere monitorati frequentemente. Se si verifica ipotensione il paziente deve essere steso in posizione supina e velocemente gli devono essere somministrati sostituti idro-salini.

Sintomi
Le più probabili manifestazioni del sovradosaggio di irbesartan sono ritenute essere l'ipotensione e la tachicardia; potrebbe verificarsi anche bradicardia.

Il sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia, iposodiemia) e disidratazione conseguente a diuresi eccessiva. I principali segni e sintomi da sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi digitalici o di alcuni medicinali anti-aritmici.

Irbesartan non viene rimosso per emodialisi. Non è stato stabilito quanto idroclorotiazide venga rimosso tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1. Proprietà farmacodinamiche

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici, associazioni
Codice ATC: C09DA04.

Irbesartan/Idroclorotiazide è un'associazione di un antagonista dei recettori dell'angiotensina-II, l'irbesartan e un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide.
L'associazione di questi principi attivi determina un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in misura maggiore rispetto ai singoli componenti.

L'irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina-II (sottotipo AT1), attivo per somministrazione orale. Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori di tipo AT1, e ciò indipendentemente dall'origine o dalla via della sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT1) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. In pazienti non a rischio di squilibrio elettrolitico (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) la potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati.
L'irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e catabolizza la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività farmacologica.

L’idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell’effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è completamente noto. I tiazidici influiscono sul meccanismo tubulare renale di riassorbimento elettrolitico, aumentando direttamente l'escrezione di sodio e cloruro in quantità approssimativamente equivalenti. L’azione diuretica dell’idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l’attività della renina plasmatica ed aumenta la secrezione di aldosterone con conseguente aumento delle perdite urinarie di potassio e bicarbonato e riduzioni del potassio sierico. Presumibilmente bloccando il sistema renina-angiotensina-aldosterone, la somministrazione concomitante di irbesartan tende a correggere la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con idroclorotiazide, la diuresi ha inizio entro 2 ore, il picco si presenta circa alla quarta ora, e l'effetto dura 6-12 ore circa.

All'interno dell’intervallo terapeutico, l'associazione di idroclorotiazide e irbesartan determina una riduzione additiva dose-dipendente della pressione arteriosa. L'aggiunta di 12,5 mg di idroclorotiazide a 300 mg di irbesartan in monosomministrazione giornaliera in pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan 300 mg in monoterapia ha determinato una ulteriore riduzione di 6,1 mmHg della pressione arteriosa diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione). L'associazione di irbesartan 300 mg e idroclorotiazide 12,5 mg determina una riduzione complessiva della pressione arteriosa sistolica/diastolica, rispetto al placebo, fino a 13,6/11,5 mmHg.

Dati clinici limitati (7 su 22 pazienti) suggeriscono che i pazienti non controllati con la combinazione 300 mg/12,5 mg possono rispondere quando trattati con

Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

la combinazione 300 mg/25 mg. In questi pazienti è stato osservato un effetto ipotensivo superiore sia sulla pressione arteriosa sistolica (PAS) che sulla pressione arteriosa diastolica (PAD) (rispettivamente 13,3 e 8,3 mmHg).

In pazienti con ipertensione lieve-moderata la monosomministrazione giornaliera di 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide ha prodotto una riduzione media di 12,9/6,9 mmHg nella pressione arteriosa sistolica/diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione). Il picco antipertensivo viene raggiunto dopo 3-6 ore. Il monitoraggio continuo nelle 24 ore della pressione arteriosa evidenzia che l'associazione 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide in monosomministrazione giornaliera produce una simile riduzione nei valori pressori nelle 24 ore, con una media di riduzione sistolica/diastolica, rispetto al placebo, nelle 24 ore di 15,8/10,0 mmHg. Misurato con monitoraggio continuo nelle 24 ore l'effetto valle/picco di irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg è stato del 100%. Misurato col bracciale durante visita ambulatoriale l'effetto valle/picco è stato del 68% e del 76% per irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg e irbesartan/idroclorotiazide 300 mg/12,5 mg, rispettivamente. Questi effetti sono stati osservati durante le 24 ore senza eccessivo abbassamento della pressione arteriosa al picco e sono coerenti con gli abbassamenti sicuri ed efficaci ottenuti con somministrazione unica giornaliera.

In pazienti non sufficientemente controllati con 25 mg di idroclorotiazide in monoterapia, l'aggiunta di irbesartan ha prodotto un'ulteriore riduzione media nei valori sistolici/diastolici, rispetto al placebo, di 11,1/7,2 mmHg.

L'effetto antipertensivo di irbesartan in associazione con idroclorotiazide si manifesta dopo la prima dose ed è evidente entro 1-2 settimane, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 6-8 settimane. Negli studi a lungo termine, l'effetto di irbesartan e idroclorotiazide risulta costante per più di un anno. Sebbene non specificatamente studiato con irbesartan/idroclorotiazide, l'ipertensione rebound non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

L'effetto della combinazione di irbesartan ed idroclorotiazide sulla morbilità e la mortalità non è stato studiato. Studi epidemiologici hanno dimostrato che la terapia a lungo termine con idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolari.

L'efficacia di irbesartan/idroclorotiazide non è influenzata dall'età o dal sesso. Come nel caso di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti ipertesi di razza nera hanno una risposta notevolmente inferiore alla monoterapia con irbesartan. Quando irbesartan viene somministrato in associazione ad una bassa dose di idroclorotiazide (p.es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera riflette quella dei pazienti di razza non nera.

L'efficacia e la sicurezza di irbesartan/idroclorotiazide come terapia iniziale per l'ipertensione grave (definita come SeDBP ≥ 110 mmHg) è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, con controllo attivo, di 8 settimane e a bracci paralleli.

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Un totale di 697 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2 a 1 a ricevere o irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg o irbesartan 150 mg che veniva titolato sistematicamente (prima di trovare la risposta alla dose minima) e dopo una settimana di irbesartan/idroclorotiazide 300 mg/25 mg o irbesartan 300 mg, rispettivamente.

Lo studio ha reclutato 58% pazienti di sesso maschile. L'età media dei pazienti era di 52,5 anni, il 13% era ≥ 65 anni di età e solo il 2% era ≥ 75 anni di età. Il 12% dei pazienti era diabetico, il 34% era dislipidemico e la patologia cardiovascolare più frequente era l'angina pectoris stabile presente nel 3,5% dei soggetti studiati.

L'obiettivo primario di questo studio era confrontare la percentuale di pazienti in cui la SeDBP raggiungeva il controllo (SeDBP < 90 mmHg) dopo 5 settimane di trattamento. Nel 47,2% dei pazienti in terapia combinata si raggiungeva una SeDBP < 90 mmHg rispetto al 33,2% dei pazienti del gruppo irbesartan (p = 0,0005). La pressione media di base era approssimativamente di 172/113 mmHg in ciascun gruppo di trattamento e si verificava una riduzione dell'SeSBP/SeDBP a 5 settimane di 30,8/24,0 mmHg e 21,1/19,3 mmHg rispettivamente per il gruppo irbesartan/idroclorotiazide e irbesartan in monoterapia (p < 0,0001).

La qualità e l'incidenza degli effetti avversi registrata per i pazienti trattati con la terapia combinata era simile al profilo degli eventi avversi per i pazienti in monoterapia. Durante le 8 settimane di trattamento, non sono stati riportati casi di sincope in entrambi i gruppi trattati. Si sono verificati 0,6% e 0% di casi di ipotensione e 2,8% e 3,1% casi di capogiro come eventi avversi riportati nel gruppo di pazienti in terapia combinata e in monoterapia, rispettivamente.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell’angiotensina II.
ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all’evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.
Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.
Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di

Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e irbesartan non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica di entrambi.

Irbesartan e idroclorotiazide sono attivi per via orale come tali e non richiedono biotrasformazione per essere attivi. Dopo somministrazione orale di irbesartan/idroclorotiazide, la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% per l'irbesartan e 50-80% per l'idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità dell'associazione. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 1,5-2 ore dalla somministrazione orale per l'irbesartan e 1-2,5 ore per l'idroclorotiazide.

Il legame proteico è approssimativamente pari al 96% con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione dell'irbesartan è di 53-93 litri. Il legame proteico per l'idroclorotiazide è del 68%, con volume di distribuzione apparente di 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, possiede una farmacocinetica lineare e dose proporzionale.
È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg; il meccanismo con cui ciò si determina risulta sconosciuto. Le clearance corporea totale e renale sono rispettivamente di 157-176 e 3.0-3.5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale dell'irbesartan è di 11-15 ore. La concentrazione plasmatica allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 giorni dall'inizio della monosomministrazione giornaliera. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute mono
somministrazioni giornaliere. In uno studio sono state osservate concentrazioni plasmatiche un po' più alte nelle pazienti ipertese.
In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita né nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono risultati un po' più alti anche in pazienti più anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti anziani.
L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5-15 ore.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C, una quota pari all'80-85% della radioattività rilevata è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante glucurono-coniugazione e ossidazione. Il metabolita circolante maggiormente rappresentato (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glucuronide. Studi In vitro indicano che irbesartan viene soprattutto ossidato tramite il citocromo

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

P450 enzima CYP2C9. L'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile. Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan ^{14}C, il 20% circa della radioattività è rinvenuta nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta di farmaco viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato.

L'idroclorotiazide non viene metabolizzato ma viene eliminato rapidamente per via renale.

Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata entro le 24 ore. L'idroclorotiazide attraversa la placenta ma non la barriera ematoencefalica e viene escreto nel latte materno.

Compromissione renale: in soggetti con insufficienza renale o emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi. Viene riportato che nei pazienti con clearance della creatinina <20 ml/min, l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide aumenta a 21 ore.

Compromissione epatica: in soggetti con cirrosi epatica di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi in pazienti con grave insufficienza epatica.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Irbesartan/idroclorotiazide: la potenziale tossicità dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide somministrata per via orale è stata valutata in ratti e macachi in studi fino a 6 mesi. Non ci sono state osservazioni tossicologiche di rilevanza per l'uso terapeutico umano.
Le seguenti modificazioni, osservate in ratti e macachi trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide a 10/10 e a 90/90 mg/kg/die sono state anche osservate con uno dei due medicinali in monoterapia e/o erano secondarie a diminuzioni della pressione arteriosa (non sono state osservate interazioni tossicologiche significative):

- modificazioni renali, caratterizzate da lievi aumenti dell'uricemia e della creatininemia, e da iperplasia/ipertrofia dell'apparato juxtaglomerulare, che sono una conseguenza diretta dell'interazione di irbesartan col sistema renina-angiotensina;
- lievi diminuzioni dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito);
- discolorazioni gastriche, ulcere e necrosi focali della mucosa gastrica sono state osservate in pochi ratti in uno studio di tossicità a 6 mesi con irbesartan somministrato alla dose di 90 mg/kg/die, idroclorotiazide 90 mg/kg/die e irbesartan/idroclorotiazide 10/10 mg/kg/die. Queste lesioni non sono state osservate nei macachi.
- diminuzioni della potassiemia dovute all'idroclorotiazide e parzialmente prevenute quando questo era somministrato insieme con irbesartan.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La maggior parte degli effetti sopra riportati sembra sia dovuta all'attività farmacologica di irbesartan (blocco dell'inibizione del rilascio di renina indotto dall'angiotensina-II, con stimolazione delle cellule produttrici di renina) e si verifica anche con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Queste osservazioni sembrano non avere rilevanza sui dosaggi terapeutici di irbesartan/idroclorotiazide impiegati nell'uomo.

Nessun effetto teratogeno è stato osservato in ratti trattati con l'associazione di irbesartan e di idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna. Gli effetti dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati ancora valutati in studi sugli animali, dato che non si hanno evidenze di effetti sulla fertilità negli animali o nell'uomo sia con l'irbesartan sia con l'idroclorotiazide, se somministrati da soli.
Tuttavia, un altro antagonista dell'angiotensina-II ha influenzato i parametri di fertilità quando somministrato da solo, in studi sugli animali. Queste evidenze sono state osservate anche con basse dosi di questo antagonista dell'angiotensina-II quando è stato somministrato insieme all'idroclorotiazide.

Non c'è evidenza di mutagenicità o clastogenicità con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide. Il potenziale carcinogenico di irbesartan e idroclorotiazide in associazione non è stato valutato in studi sugli animali.

Irbesartan: non c'è evidenza di abnorme tossicità d'organo bersaglio o sistemica a dosi clinicamente appropriate. In studi di sicurezza non-clinica, alte dosi di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione di alcuni parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate (≥ 500 mg/kg/die) sono stati indotti da irbesartan, nel ratto e nel macaco alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina). Tali effetti vengono considerati secondari all'effetto ipotensivo del medicinale, che comporta una diminuita perfusione renale.
Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (≥ 90 mg/kg/die nei ratti e ≥ 10 mg/kg/die nei macachi). Tutti questi cambiamenti sono stati considerati causati dall'azione farmacologica dell'irbesartan. Alle dosi terapeutiche di irbesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere rilevanza.
Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.
In studi su ratti maschi e femmine, la fertilità e la capacità riproduttiva non risultavano influenzate anche a dosi orali di irbesartan che causavano una qualche tossicità parentale (da 50 a 650 mg/kg/die), inclusa mortalità alle dosi più alte. Non sono stati osservati effetti significativi sul numero di corpi luteo, impianti o feti vitali alle dosi più alte. Irbesartan non ha influenzato la sopravvivenza, lo sviluppo o la capacità riproduttiva della prole. Studi negli animali indicano che l'irbesartan radiomarcato è rilevato nei feti di ratto e coniglio. Irbesartan viene escreto nel latte dei ratti che allattano.
Gli studi con irbesartan su animali hanno evidenziato, nei feti di ratto, effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo), che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli è stato riscontrato

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

aborto o precoce riassorbimento dell'embrione a dosi alle quali si associa significativa tossicità materna, inclusa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni né nel ratto né nel coniglio.

Idroclorotiazide: sebbene evidenze non certe di genotossicità e carcinogenicità siano state osservate in alcuni modelli sperimentali, la vasta esperienza di impiego nell'uomo con idroclorotiazide non ha evidenziato una correlazione tra il suo impiego e un aumento di neoplasie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Lattosio monoidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Copovidone
Croscarmellosa sodica (E468)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento:
Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Talco
Macrogol 8000
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

5 anni

6.4. Precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PVDC/Alluminio
IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film.

IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 compresse rivestite con film.
IRBESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 compresse rivestite con film.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 14 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664017
150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 28 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664029
150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 30 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664031
150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 50 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664043
150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 56 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664056
150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 90 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664068
150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 98 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664070
150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 100 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664082
300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 14 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664094
300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 28 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664106
300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 30 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664118
300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 50 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664120
300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 56 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664132
300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 98 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664144
300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film, 100 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664157
300 mg/25 mg compresse rivestite con film, 14 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664169
300 mg/25 mg compresse rivestite con film, 28 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664171
300 mg/25 mg compresse rivestite con film, 30 cpr blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 040664183

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

300 mg/25 mg compresse rivestite con film, 50 cpr blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 040664195
300 mg/25 mg compresse rivestite con film, 56 cpr blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 040664207
300 mg/25 mg compresse rivestite con film, 98 cpr blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 040664219
300 mg/25 mg compresse rivestite con film, 100 cpr blister Pvc/Pvdc/Al
AIC n. 040664221

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

8 Novembre 2012 / 21 Agosto 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).