

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan 150 mg/12,5 mg compresse

Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan 300 mg/12,5 mg compresse

Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan 300 mg/25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

150 mg/12,5 mg compresse

Ogni compressa contiene 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 60 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

300 mg/12,5 mg compresse

Ogni compressa contiene 300 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 120 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

300 mg/25 mg compresse

Ogni compressa contiene 300 mg di irbesartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 120 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

150 mg/12,5 mg compresse

Compressa biconvessa, di color pesca, ovale con dimensioni 0.2775" x 0.6000" (7.05 mm x 15.24 mm), con impresso "M" su di un lato e "I33" sull'altro lato della compressa.

300 mg/12,5 mg compresse

Compressa biconvessa, di color pesca, ovale con dimensioni 0.3400" x 0.7350" (8.64 mm x 18.67 mm), con impresso "M" su di un lato e "I34" sull'altro lato della compressa.

300 mg/25 mg compresse

Compressa biconvessa, di colore rosa, ovale con dimensioni 0.3400" x 0.7350" (8.64 mm x 18.67 mm), con impresso "M" su di un lato e "I35" sull'altro lato della compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

La terapia di associazione a dosaggio fisso è indicata nei pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'irbesartan o dall'idroclorotiazide da soli (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan può essere assunto una volta al giorno.

Un aggiustamento del dosaggio con i singoli componenti (es. irbesartan e idroclorotiazide) può essere raccomandato.

Se clinicamente appropriato può essere preso in considerazione un passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa:

- Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan 150 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'idroclorotiazide o dall'irbesartan 150 mg, da soli;
- Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan 300 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti insufficientemente controllati dall'irbesartan 300 mg o da Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan 150 mg/12,5 mg;
- Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan 300 mg/25 mg può essere somministrato nei pazienti insufficientemente controllati da Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan 300 mg/12,5 mg.

Dosaggi maggiori di 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide una volta al giorno non sono raccomandati.

Quando necessario Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan 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 Mylan non è raccomandato in pazienti con disfunzione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti posologici in quei pazienti con insufficienza renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione epatica

Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan non è indicato nei soggetti con una compromissione epatica grave. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza epatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan nei pazienti con lieve o moderata insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

Negli anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan.

Popolazione pediatrica

A causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, l'uso di Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti. Nessun dato è disponibile.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan può essere assunto indipendentemente dai pasti

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità verso i 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)
 - Compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min)
 - Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia
 - Compromissione epatica grave, cirrosi biliare e colestasi
 - L'uso concomitante di Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan 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 m²) (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 irbesartan/idroclorotiazide è stato raramente associato ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o con iposodiemia a causa di una 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 Mylan.

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/idroclorotiazide, un effetto simile è prevedibile.

Compromissione renale e trapianto renale

Quando Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan viene usato in pazienti con funzione renale compromessa, è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di irbesartan/idroclorotiazide a pazienti con trapianto renale recente. Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan non deve essere usato in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con compromissione renale si può riscontrare iperazotemia indotta dai tiazidici. Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min. Tuttavia nei pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min, ma < 60 ml/min) l'associazione a dosaggio fisso deve essere somministrata con cautela.

Duplici 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

Una speciale attenzione è richiesta quando i tiazidici vengono somministrati ai pazienti con funzione epatica compromessa o malattie epatiche progressive, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan nei pazienti con insufficienza epatica.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan non è raccomandato.

Effetti metabolici ed endocrini

L'uso dei tiazidici può interferire con la tolleranza al glucosio. In pazienti diabetici può rendersi necessario un adattamento delle dosi di insulina o dei farmaci ipoglicemizzanti orali. Durante la terapia con i tiazidici un diabete mellito latente può rendersi manifesto.

Incrementi nei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati all'uso dei diuretici tiazidici; comunque, alla dose di 12,5 mg presente in Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan, sono stati segnalati effetti minimi o nulli.

In alcuni pazienti in terapia con i tiazidici si possono verificare casi di iperuricemia o crisi di gotta.

Squilibrio elettrolitico

Come per tutti i pazienti in terapia diuretica, è raccomandato un controllo periodico, ad intervalli adeguati, degli elettroliti sierici.

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono indurre uno squilibrio idro-elettrolitico (ipopotassiemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica). Sintomi di allarme per uno squilibrio idro-elettrolitico sono: secchezza delle fauci, senso di sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito.

Sebbene si possa verificare ipopotassiemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipopotassiemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, in pazienti sottoposti ad intensa diuresi, in pazienti che ricevano un insufficiente apporto orale di elettroliti e in pazienti in concomitante terapia con corticosteroidi o ACTH. Di contro, per la presenza di irbesartan in Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan, può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione renale e/o scompenso cardiaco, e diabete mellito. Si raccomanda un adeguato controllo del 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 Mylan (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 ridurre l'eliminazione urinaria di calcio e possono causare un aumento

intermittente e lieve nei livelli di calcio sierico in assenza di disordini accertati del metabolismo del calcio. Una spiccata ipercalcemia può rivelare un iperparatiroidismo non manifesto. La terapia con i tiazidici deve essere interrotta prima di effettuare esami della funzione paratiroidea.

È stato dimostrato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, causando ipomagnesemia.

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Litio

La combinazione di litio e Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Esame antidoping

Gli atleti devono essere a conoscenza del fatto che l'idroclorotiazide contenuto in questo medicinale può causare una reazione positiva agli esami antidoping.

Avvertenze generali

In pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologie renali, 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 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 miocardico 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.

Con l'uso dei diuretici tiazidici è stata descritta insorgenza e/o peggioramento del lupus erythematosus sistemico.

Con l'uso di diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni da fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si verifica una reazione da

fotosensibilizzazione, si raccomanda di interrompere la terapia. Se si ritiene necessario riprendere il trattamento, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o a quelli 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 antipertensivo 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).

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso:

I farmaci sulfamidici o i derivati dalla sulfonamide possono causare una reazione idiosincratca che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Nonostante l'idroclorotiazide sia un sulfamidico, solo casi isolati di glaucoma acuto ad angolo chiuso sono stati segnalati finora con idroclorotiazide.

I sintomi includono un notevole calo dell'acuità visiva o dolore oculare che solitamente si manifesta entro alcune ore o settimane dall'inizio della terapia con idroclorotiazide.

Il glaucoma acuto ad angolo chiuso, se non curato, può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento principale consiste nell'interruzione immediata della terapia con idroclorotiazide. Se l'ipertensione intraoculare persiste, può essere necessario prendere in considerazione il trattamento medico di urgenza o l'intervento chirurgico. I fattori che espongono al rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere un'anamnesi positiva per allergia alle penicilline o ai sulfonamidi (vedere paragrafo 4.8).

Eccipienti

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Altri antipertensivi

L'effetto antipertensivo di Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan può aumentare con l'uso concomitante di altri antipertensivi. Irbesartan ed idroclorotiazide (a dosaggi fino a 300 mg di 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

L'associazione di Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan con medicinali contenenti aliskiren è controindicata in pazienti affetti da diabete mellito o con compromissione renale da moderata a grave (GFR <60 ml/min/1.73m²) e non è raccomandata negli 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

È stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio quando questo sia somministrato in concomitanza con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Simili effetti sono stati finora riportati molto raramente con irbesartan. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici con aumento del rischio di tossicità da litio con Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan. Perciò, la combinazione di litio e Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità della combinazione si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Medicinali che influenzano i 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).

Medicinali influenzati da alterazioni della potassiemia

Quando Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan 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.

Medicinali antinfiammatori non-steroidi

Quando gli antagonisti dell'angiotensina-II sono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (cioè inibitori selettivi COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e farmaci antinfiammatori non steroidei non selettivi), si può verificare attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-Inibitori, l'uso simultaneo di antagonisti dell'angiotensina-II e di farmaci antinfiammatori non steroidei può portare ad un maggiore rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico particolarmente in pazienti con preesistente modesta funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e dopo l'inizio della terapia combinata si deve considerare il monitoraggio della funzione renale, da effettuare periodicamente in seguito.

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 glucuronizzazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin, un medicinale metabolizzato del 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

Quando somministrati in concomitanza, i seguenti farmaci possono interagire con i diuretici tiazidici:

Alcol

Si può verificare il potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Medicinali antidiabetici (antidiabetici orali e insulina)

Può essere richiesto un aggiustamento posologico dell'antidiabetico (vedere paragrafo 4.4).

Colestiramina e colestipol resine

L'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza delle resine a scambio anionico. Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan deve essere assunto almeno 1 ora prima o 4 ore dopo questi medicinali.

Corticosteroidi, ACTH

Può essere aumentata la deplezione degli elettroliti, in particolare del potassio.

Glicosidi digitalici

L'ipopotassiemia o l'ipomagnesiemia indotta dai tiazidici favoriscono la comparsa di aritmie cardiache da digitale (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antinfiammatori non steroidei

In alcuni pazienti la somministrazione di un farmaco antinfiammatorio non steroideo può ridurre gli effetti diuretici, sodiuretici e antipertensivi dei diuretici tiazidici.

Amine pressorie (es. noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere diminuito, ma non tanto da precluderne l'uso.

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. Un aumento nel dosaggio di probenecid o sulfipirazione può essere necessario. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Sali di calcio

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della ridotta escrezione. 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 al rischio di iponatriemia sintomatica. Durante l'uso concomitante gli elettroliti devono essere monitorati. Se possibile, deve essere utilizzata un'altra classe di diuretici.

Altre interazioni

I tiazidici possono aumentare l'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido. I farmaci anticolinergici (es. atropina, beperiden), 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 effetti indesiderati da amantidina. 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)

L'impiego degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'impiego degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo 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.

E' noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza 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 abbiano assunto AIIRA durante la gravidanza devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

L'esperienza sull'impiego di idroclorotiazide durante la gravidanza, particolarmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi su animali da laboratorio sono insufficienti.

L'idroclorotiazide oltrepassa la placenta. Sulla base dei meccanismi farmacologici degli effetti dell'idroclorotiazide, il suo impiego durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza può compromettere una perfusione fetoplacentale e può avere effetti negativi sul feto e sul neonato quali ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere impiegato in caso di edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di ridotto volume di plasma e ipoperfusione placentale, senza benefici effetti nel corso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere impiegato per ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza, fatta eccezione per rari casi in cui non possa essere applicata terapia alternativa. Dal momento che Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan contiene idroclorotiazide, il medicinale non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. Prima di pianificare una gravidanza dovrebbe essere considerato il passaggio ad un trattamento alternativo adeguato.

Allattamento

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA)

Poiché non vi sono informazioni disponibili sull'impiego di Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan durante l'allattamento esso non è raccomandato, e un trattamento alternativo con un meglio comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento è preferibile in particolar modo per la nutrizione di un neonato o di un prematuro.

Non è noto se irbesartan o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte umano. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sui ratti hanno mostrato un'escrezione di irbesartan o dei suoi metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è escretata in piccole quantità nel latte materno. Considerando che il tiazide in dosaggi elevati causa diuresi eccessiva, esso può inibire la produzione di latte materno. Non si consiglia pertanto di assumere Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan durante l'allattamento. Qualora fosse strettamente necessario un impiego durante l'allattamento, si consiglia di limitare al minimo possibile il dosaggio.

Fertilità

Irbesartan non ha avuto effetti sulla fertilità di ratti trattati e sulla loro discendenza fino a dosaggi 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 effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan influenzi la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che occasionalmente durante il trattamento dell'ipertensione possono verificarsi vertigini o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Combinazione Irbesartan e Idroclorotiazide

Degli 898 pazienti affetti da ipertensione che hanno ricevuto varie dosi di irbesartan/idroclorotiazide (range: 37.5 mg/6.25 mg a 300 mg/25 mg) in studi controllati con placebo, il 29.5% dei pazienti ha manifestato reazioni avverse. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono capogiri (5.6%), affaticamento (4.9%), nausea/vomito (1.8%) e minzione anormale (1.4%). Inoltre negli studi sono stati anche osservati comunemente aumento delle concentrazioni sieriche dell'azoto ureico (BUN) (2.3%), della creatininchinasi (1.7%) e della creatinina (1.1%).

La tabella 1 mostra le reazioni avverse osservate da segnalazioni spontanee e da studi controllati con placebo.

La frequenza delle reazioni avverse sotto riportate si definisce in base alla seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$)
 Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)
 Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
 Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
 Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse osservate da segnalazioni spontanee e da studi controllati con placebo*

| | | |
|--|------------|---|
| Disturbi del sistema immunitario | Non nota | Casi di reazioni d'ipersensibilità come angioedema, rash, orticaria |
| Disturbi del metabolismo e nutrizione | Non nota | Iperpotassiemia |
| Patologie del sistema nervoso | Comune | Capogiri |
| | Non comune | Capogiro ortostatico |
| | Non nota | Cefalea |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | Non nota | Tinnito |
| Patologie cardiache | Non comune | Sincope, ipotensione, tachicardia, edema |
| Patologie vascolari | Non comune | Vampate |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Non nota | Tosse |
| Patologie gastrointestinali | Comune | Nausea/vomito |
| | Non comune | Diarrea |
| | Non nota | Dispepsia, disgeusia |
| Patologie epatobiliari | Non comune | Ittero |
| | Non nota | Epatite, funzione epatica anormale |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Non comune | Gonfiore delle estremità |
| | Non nota | Artralgia, mialgia |
| Patologie renali e urinarie | Comune | Disturbi della minzione |
| | Non nota | Compromissione della funzione renale, inclusi casi isolati di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Non comune | Disfunzioni sessuali, alterazioni della libido |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Comune | Affaticabilità |
| Esami diagnostici | Comune | Aumento dell'azoto ureico ematico (iperazotemia), della creatinina e della creatinichinasi |
| | Non comune | Diminuzione dei livelli sierici di potassio e di sodio |

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti

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 Mylan. Nelle tabelle 2 e 3 che seguono sono elencate le reazioni avverse riportate con i singoli componenti di Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan.

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 toracico |
| Disturbi del sistema immunitario | Non nota | Reazione anafilattica incluso shock anafilattico |

Tabella 3: Reazioni avverse (indipendentemente dalla relazione col medicinale) riportate con l'uso di **idroclorotiazide** in monoterapia

| | | |
|---|----------|--|
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | Non nota | Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose) |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Non nota | Anemia aplastica, mielodepressione, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia |
| Disturbi psichiatrici | Non nota | Depressione, disturbi del sonno |
| Patologie del sistema nervoso | Non nota | Vertigini, parestesie, sensazione di stordimento, agitazione |
| Patologie dell'occhio | Non nota | Visione offuscata transitoria, xantopsia, effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso secondario |
| Patologie cardiache | Non nota | Aritmie cardiache |
| Patologie vascolari | Non nota | Ipotensione posturale |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Non nota | Distress respiratorio (inclusa polmonite ed edema polmonare) |
| Patologie gastrointestinali | Non nota | Pancreatite, anoressia, diarrea, costipazione, irritazione gastrica, scialoadenite, perdita dell'appetito |
| Patologie epatobiliari | Non nota | Ittero (ittero colestatico intraepatico) |
| Patologie della cute e del tessuto connettivo | Non nota | Reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica, angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanee), reazioni cutanee simil-lupus eritematoso, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo, reazioni di fotosensibilità, eruzione cutanea, orticaria |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Non nota | Debolezza, spasmi muscolari |
| Patologie renali ed urinarie | Non nota | Nefrite interstiziale, disfunzione renale |

| | | |
|--|----------|---|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Non nota | Febbre |
| Esami diagnostici | Non nota | Squilibrio elettrolitico (comprese ipopotassiemia e iponatremia) (vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi |

Le reazioni avverse dose-dipendenti dell'idroclorotiazide (soprattutto disordini elettrolitici) possono aumentare con la titolazione dell'idroclorotiazide.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4 e 5.1).

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da irbesartan/idroclorotiazide. Il paziente deve essere attentamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono 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 frequentemente controllati. Se sopraggiunge ipotensione il paziente deve essere posto supino e prontamente reintegrato con sali e liquidi.

Le principali manifestazioni da sovradosaggio di irbesartan sono ipotensione e 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 è dializzabile. La quantità di idroclorotiazide rimossa per emodialisi non è nota.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina-II e diuretici, codice ATC: C09DA04.

Meccanismo d'azione

Irbesartan e Idroclorotiazide Mylan 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 dei singoli componenti.

L'irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina-II (sottotipo AT1), attivo per somministrazione orale. Si ritiene che il farmaco blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT1, e ciò indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT1) provoca un aumento dei 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 degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. L'irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo tramite il quale i diuretici tiazidici esplicano i loro effetti antipertensivi non è completamente noto. I tiazidici agiscono sui meccanismi tubulari renali del riassorbimento degli elettroliti, aumentando in modo diretto l'escrezione di sodio e cloruro in quantità sostanzialmente equivalenti. L'azione diuretica di idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, e aumenta la secrezione di aldosterone, con il conseguente aumento di perdita di potassio e bicarbonato urinari e diminuzione 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 del range 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.

Da dati clinici limitati (7 su 22 pazienti) emerge che i pazienti non controllati con la combinazione 300 mg/12,5 mg possono rispondere quando trattati con 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 irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide ha prodotto una riduzione media di 12,9/6,9 mmHg nella pressione arteriosa sistolica/diastolica media 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, 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 rispettivamente del 68 % per irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg e del 76% per irbesartan/idroclorotiazide 300 mg/12,5 mg. 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 sulla mortalità non è stato studiato. Studi epidemiologici hanno mostrato che il trattamento a lungo termine con idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare. L'efficacia di irbesartan/idroclorotiazide non è influenzata dall'età o dal sesso. Come avviene con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti neri ipertesi rispondono notevolmente meno ad irbesartan in monoterapia. Quando irbesartan viene somministrato insieme a basse dosi di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva nei pazienti neri si approssima a quella dei pazienti non neri.

Efficacia clinica e sicurezza

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥ 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) per il BCC pari a 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (*risk-set sampling*). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~ 25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~ 100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

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, doppio-cieco, con controllo attivo, di 8 settimane e a bracci paralleli. 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 dodici per cento (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 quarantasette per cento (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.

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

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. VANEPHRON-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 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.

Assorbimento

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 di irbesartan/idroclorotiazide. 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.

Distribuzione

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. Un ridotto accumulo di irbesartan (<20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 3 giorni dall'inizio delle monosomministrazioni giornaliere.

Il legame proteico per l'idroclorotiazide è del 68 %, con volume di distribuzione apparente di 0,83-1,14 l/kg. L'idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, ed è escreta nel latte materno.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ¹⁴C, una quota pari a 80-85 % della radioattività plasmatica circolante è attribuibile a irbesartan immutato.

Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glucuronidazione. Il principale metabolita circolante (approssimativamente 6 %) è l'irbesartan glucuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene principalmente ossidato tramite il citocromo P450-enzima CYP2C9; l'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile.

Eliminazione

L'irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare sia renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan ¹⁴C, il 20 % circa della radioattività può essere rinvenuto nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2 % della dose assunta viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato. La clearance corporea totale e quella renale sono rispettivamente di 157-176 e 3,0-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale di irbesartan è di 11-15 ore.

L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma viene eliminata rapidamente per via renale. Almeno il 61 % della dose orale viene eliminata immodificata nelle 24 ore.

Linearità/Non linearità

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10-600 mg, mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale al dosaggio. 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.

Sesso

In uno studio sono state osservate concentrazioni plasmatiche leggermente superiori 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.

Anziani

I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono risultati leggermente superiori anche negli anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita finale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, negli anziani, aggiustamenti del dosaggio. L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5-15 ore.

Compromissione renale

I soggetti con compromissione renale o in pazienti emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso durante il processo di 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 di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Irbesartan/idroclorotiazide

La potenziale tossicità dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide dopo somministrazione 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 creatinemia, 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 questa era somministrata insieme con irbesartan.

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

Ai dosaggi utilizzati in clinica non si riscontrano segni di tossicità sistemica o d'organo bersaglio. 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). Si considera che tutte queste alterazioni siano state indotte dall'azione farmacologica di irbesartan. L'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere rilevanza alle dosi terapeutiche di irbesartan utilizzate nell'uomo.

Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

La fertilità e la performance riproduttiva non sono state influenzate in studi su ratti di sesso maschile e femminile anche a dosi orali di irbesartan che causano tossicità parentale (da 50 a 650 mg/kg/die), inclusa mortalità alle dosi più alte. Non sono stati osservati effetti significativi sul numero dei corpi lutei, degli impianti o sulla sopravvivenza fetale. Irbesartan non influenza la sopravvivenza, lo sviluppo o la riproduzione della prole.

Studi su animali indicano che irbesartan radiomarcato è presente nei feti di ratto e coniglio.

Irbesartan è escreto nel latte dei ratti che allattano.

Gli studi con irbesartan condotti su animali evidenziano effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo) nei feti di ratto, che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli ai dosaggi in grado di determinare tossicità materna, compresa la morte, sono stati riscontrati aborto o precoce riassorbimento dell'embrione. 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

Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra
Sodio lauril solfato
Amido (di mais) pregelatinizzato
Magnesio stearato (E470b)
Povidone (K-90)
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Giallo di chinolina (E104)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

La stabilità in uso del prodotto quando conservato in flaconi HDPE è di 90 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi HDPE con tappo a vite PP contenenti 500 compresse.

Blister in Ambra/Aclar/PVC – Al da 14, 28, 30, 56, 90, 98 e 100 compresse.

Blister monodose perforato in Ambra/Aclar/PVC – Al da 56 compresse.

Blister confezione calendario in Ambra/Aclar/PVC – Al da 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040973012 - "150 Mg/12,5 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973024 - "150 Mg/12,5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973036 - "150 Mg/12,5 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973048 - "150 Mg/12,5 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973051 - "150 Mg/12,5 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973063 - "150 Mg/12,5 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973075 - "150 Mg/12,5 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al

040973087 - "150 Mg/12,5 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Monodose
AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973099 - "150 Mg/12,5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
Confezione Calendario
040973101 - "150 Mg/12,5 Mg Compresse" 500 Compresse In Flacone Hdpe
040973113 - "300 Mg/12,5 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973125 - "300 Mg/12,5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973137 - "300 Mg/12,5 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973149 - "300 Mg/12,5 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973152 - "300 Mg/12,5 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973164 - "300 Mg/12,5 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973176 - "300 Mg/12,5 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973188 - "300 Mg/12,5 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Monodose
AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973190 - "300 Mg/12,5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
Confezione Calendario
040973202 - "300 Mg/12,5 Mg Compresse" 500 Compresse In Flacone Hdpe
040973214 - "300 Mg/25 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973226 - "300 Mg/25 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973238 - "300 Mg/25 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973240 - "300 Mg/25 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973253 - "300 Mg/25 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973265 - "300 Mg/25 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973277 - "300 Mg/25 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973289 - "300 Mg/25 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Monodose
AMBRA/Aclar/Pvc-Al
040973291 - "300 Mg/25 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister AMBRA/Aclar/Pvc-Al
Confezione Calendario
040973303 - "300 Mg/25 Mg Compresse" 500 Compresse In Flacone Hdpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Marzo 2013

Data del rinnovo più recente: 26 Novembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO