

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan Actavis 75 mg compresse rivestite con film  
Irbesartan Actavis 150 mg compresse rivestite con film  
Irbesartan Actavis 300 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di irbesartan.  
Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di irbesartan.  
Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Le compresse rivestite con film da 75 mg sono bianche, ellittiche, biconvesse, con impresso "I" da un lato e "75" dall'altro.

Le compresse rivestite con film da 150 mg sono bianche, ellittiche, biconvesse, con impresso "I" da un lato e "150" dall'altro.

Le compresse rivestite con film da 300 mg sono bianche, ellittiche, biconvesse, con impresso "I" da un lato e "300" dall'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.  
Trattamento della malattia renale in pazienti adulti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 come parte di un trattamento antiipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### *Posologia*

La dose iniziale abituale raccomandata e la dose di mantenimento è pari a 150 mg una volta al giorno. Irbesartan Actavis alla dose di 150 mg una volta al giorno generalmente fornisce un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore rispetto a 75 mg. Tuttavia l'inizio della terapia con 75 mg deve essere preso in considerazione, particolarmente in pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

In pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg una volta al giorno, il dosaggio di Irbesartan Actavis può essere aumentato a 300 mg, oppure possono essere co-somministrati altri agenti antipertensivi. In particolare, l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide ha mostrato un effetto additivo con irbesartan (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti ipertesi affetti da diabete del tipo 2, la terapia deve essere iniziata con 150 mg di irbesartan una volta al giorno e titolata fino a 300 mg una volta al giorno come dose di mantenimento consigliata per il trattamento della malattia renale.

La dimostrazione del beneficio sul rene di irbesartan nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 si basa su studi nei quali l'irbesartan è stato impiegato in aggiunta ad altri medicinali antipertensivi, quando necessario, per raggiungere la pressione arteriosa desiderata (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

**Popolazioni speciali:**

*Compromissione renale:* Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio. Una dose iniziale più bassa (75 mg) deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 4.4)

*Compromissione epatica:* Non è necessario modificare il dosaggio in pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata. Non ci sono dati clinici relativi a pazienti con insufficienza epatica grave.

*Pazienti anziani:* Benché non sia solitamente necessario adattare il dosaggio nei pazienti anziani, si consideri con attenzione la terapia iniziale di 75 mg nei pazienti con più di 75 anni.

*Popolazione pediatrica:* la sicurezza e l'efficacia dell'irbesartan non sono state stabilite nei bambini dai 0 a 18 anni di età. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non possono essere fatte raccomandazioni sulla posologia.

*Modo di somministrazione:*

*Per uso orale*

La compressa deve essere ingerita con una quantità sufficiente di liquido (ad es. un bicchiere d'acqua). La compressa può essere assunta con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti vedere elencati al paragrafo 6.1.

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4.e 4.6).

L'uso concomitante di Irbesartan Actavis con i medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

*Deplezione del volume intravascolare:* è possibile l'insorgenza di ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose, nei pazienti ipovolemici ed iposodici in seguito ad una terapia diuretica intensa, ad una dieta iposodica, a diarrea o vomito. In tali casi le condizioni di base devono essere corrette prima dell'inizio della terapia con Irbesartan Actavis.

*Iperensione renovascolare:* Esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con unico rene funzionante, trattati con medicinali che agiscono a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con irbesartan, un effetto simile deve essere previsto anche con gli antagonisti del recettore per l'angiotensina II.

*Insufficienza renale e trapianto di reni:* quando Irbesartan Actavis viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici del potassio e della creatinina.

Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di irbesartan in pazienti con trapianto renale recente.

*Pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e patologia renale:* in un'analisi effettuata nello studio con pazienti con malattia renale avanzata, gli effetti dell'irbesartan sugli eventi renali e cardiovascolari non sono stati uniformi in tutti i sottogruppi.

In particolare, essi sono risultati meno favorevoli nelle donne e nei soggetti non di razza bianca (vedere paragrafo 5.1).

*Iperpotassiemia:* come con altri medicinali che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone, durante il trattamento con Irbesartan Actavis si può manifestare iperkaliemia, specialmente in presenza di disfunzione renale, proteinuria franca a causa della malattia renale diabetica e/o insufficienza cardiaca.

Si raccomanda, nei pazienti a rischio, un monitoraggio stretto del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

#### **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.

*Litio:* L'associazione di litio e Irbesartan Actavis è sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

*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. Non è pertanto raccomandato l'utilizzo Irbesartan Actavis.

*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 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.

Come si è potuto osservare con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'irbesartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sembrano essere meno efficaci nel diminuire la pressione arteriosa nei neri che nei non-neri, possibilmente a causa di una maggiore prevalenza di condizioni di bassa renina nella popolazione nera ipertesa (vedere paragrafo 5.1).

*Popolazione pediatrica:* Irbesartan è stato studiato nella popolazione pediatrica tra i 6 ed i 16 anni di età ma i dati attuali, fintanto che non se ne rendano disponibili di nuovi, non sono sufficienti a sostenere una sua estensione di utilizzo anche nei bambini (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

*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).

## 4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

*Diuretici ed altri farmaci antipertensivi:* altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi dell'irbesartan; comunque irbesartan è stato somministrato senza problemi in combinazione con altri medicinali antipertensivi, come beta-bloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici.

Precedenti trattamenti con alte dosi di diuretici possono comportare una condizione di ipovolemia e rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Irbesartan Actavis (vedere paragrafo 4.4).

*Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio:*

Sulla base dell'esperienza con l'uso di altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, l'uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori a base di potassio, sostituiti salini contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad es. eparina) può comportare un aumento del potassio sierico e pertanto viene sconsigliato (vedere paragrafo 4.4).

*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.

Perciò, questa combinazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità della combinazione, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

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

Prodotti contenenti aliskiren o ACE-inibitori:

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).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### *Gravidanza:*

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.

Le evidenze epidemiologiche relative al rischio teratogeno in seguito all'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono risolutive; non è tuttavia possibile escludere un piccolo 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 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 immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed 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).

### *Allattamento:*

Essendo insufficienti le informazioni disponibili relativamente all'uso di Irbesartan Actavis durante l'allattamento, non si raccomanda l'uso di Irbesartan Actavis ed è preferibile l'impiego di trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio stabiliti, soprattutto se si stanno allattando neonati o bambini nati pretermine.

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

### *Fertilità*

Irbesartan non ha effetti sulla fertilità dei ratti trattati e della prole fino a livelli di dose che inducono i primi segni di tossicità nei genitori (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 base alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che irbesartan influenzi tali capacità.

In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che, durante il trattamento, possono verificarsi vertigini o stanchezza.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Negli studi clinici controllati con placebo su pazienti ipertesi, l'incidenza totale degli eventi avversi nei soggetti trattati con irbesartan (56,2%) è stata sovrapponibile a quella rilevata nei soggetti trattati con il placebo (56,5%).

Le interruzioni della terapia dovute ad effetti indesiderati clinici o di laboratorio sono state meno frequenti per i pazienti trattati con irbesartan (3,3%) che per quelli trattati con placebo (4,5%). L'incidenza degli eventi avversi non è dipesa da dose (nel range posologico raccomandato), sesso, età, razza o durata del trattamento.

Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, sono stati riportati nello 0,5% (cioè non comune) dei pazienti stessi, capogiro e ipotensione ortostatici, ma maggiormente per il placebo.

Il seguente elenco riporta le reazioni avverse farmacologiche segnalate negli studi clinici controllati verso placebo nei quali 1.965 pazienti ipertesi hanno ricevuto irbesartan.

Le voci contrassegnate con un asterisco (\*) si riferiscono alle reazioni avverse che sono state ulteriormente riportate in > 2% dei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e proteinuria franca e maggiormente per il placebo.

La frequenza degli effetti indesiderati riportati di seguito è definita usando la seguente convenzione:

Molto comuni ( $\geq 1/10$ );

Comuni (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );

Non comuni (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ );

Rari (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ );

Molto rari ( $< 1/10.000$ ).

Non noti (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

*Vengono elencate le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state segnalate durante l'esperienza post-marketing. Tali reazioni derivano da segnalazioni spontanee.*

### *Disturbi del sistema immunitario:*

Non nota: reazioni di ipersensibilità come angioedema, eruzione cutanea, orticaria

Disordini del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: iperpotassiemia

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: capogiri, capogiri ortostatici\*

Non note: vertigini, cefalea

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: tinnito

Patologie cardiache:

Non comuni: tachicardia

Patologie vascolari:

Comuni: Ipotensione ortostatica\*

Non comuni: vampate di calore

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comuni: tosse

Patologie gastrointestinali:

Comuni: Nausea/vomito

Non comuni: Diarrea, dispepsia/pirosi gastrica

Non nota: Disgeusia

Patologie epatobiliari:

Non comuni: ittero

Non note: epatiti, funzionalità epatica anormale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non nota: Vasculite leucocitoclastica.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo:

Comuni: Dolori muscoloscheletrici\*

Non noti: Artralgia, mialgia (in alcuni casi associata ad aumento dei livelli plasmatici della creatina chinasi), crampi muscolari

Patologie renali e urinarie:

Non nota: funzione renale compromessa inclusi casi di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema riproduttivo e della mammella:

Non comuni: disfunzione sessuale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comuni: affaticamento

Non comuni: dolore al torace



### Esami diagnostici:

**Molto comuni:** L'iperkaliemia(\*) si è verificata più spesso nei pazienti diabetici trattati con irbesartan rispetto a quelli trattati con placebo. Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, l'iperkaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) si è verificata nel 29,4% dei pazienti nel gruppo irbesartan 300 mg e nel 22% dei pazienti nel gruppo placebo. Nei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e proteinuria conclamata, l'iperkaliemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) si è verificata nel 46,3% dei pazienti nel gruppo irbesartan e nel 26,3% dei pazienti nel gruppo placebo.

**Comuni:** Sono stati osservati comunemente aumenti significativi della creatinina plasmatica (1,7%) nei soggetti trattati con irbesartan. Nessuno di questi aumenti è stato associato ad eventi clinici muscoloscheletrici identificabili. Nell'1,7% dei pazienti ipertesi con malattia renale diabetica in stato avanzato trattati con irbesartan è stata osservata una diminuzione dei valori dell'emoglobina(\*), non clinicamente significativa.

Popolazione pediatrica: in uno studio clinico randomizzato su 318 bambini ed adolescenti ipertesi, tra i 6 e i 16 anni di età, durante la fase in doppio cieco di tre settimane, si sono verificati i seguenti eventi avversi correlati alla terapia: cefalea (7,9%), ipotensione (2,2%), capogiro (1,9%), tosse (0,9%). Nel periodo in aperto di 26 settimane di questo studio clinico, le più frequenti anomalie di laboratorio osservate sono state: incrementi della creatinina (6,5%) ed elevati valori di CK nel 2% dei bambini trattati.

### 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi:

Studi condotti in soggetti adulti trattati con dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non hanno dimostrato segni di tossicità.

Le più probabili manifestazioni del sovradosaggio sono ritenute essere l'ipotensione e la tachicardia; anche la bradicardia può associarsi al sovradosaggio.

### Trattamento:

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da irbesartan. Il paziente deve essere strettamente controllato ed il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite consistono in induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del

sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina-II, non associati.

Codice ATC: C09C A04.

*Meccanismo di azione:* Irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, del recettore dell'angiotensina-II (tipo 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. La potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata dall'irbesartan da solo 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.

#### Efficacia clinica:

##### *Iperensione*

Irbesartan riduce i valori di pressione arteriosa con minime modificazioni della frequenza cardiaca. La riduzione della pressione arteriosa è dose-dipendente per monosomministrazioni giornaliere con una tendenza verso un plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno sono risultate in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa rilevati in posizione supina o seduta per tutto il periodo considerato (p.e. 24 ore dall'ultima assunzione del medicinale), con decrementi medi superiori di 8-13/5-8 mmHg (sistolici/diastolici) rispetto a quelli rilevati con placebo. Il picco della riduzione pressoria viene raggiunto entro 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto di riduzione della pressione arteriosa viene mantenuto per almeno 24 ore.

Ai dosaggi raccomandati, alla 24a ora la riduzione della pressione arteriosa è ancora circa il 60-70% del corrispondente picco massimo di riduzione sistolico e diastolico. Una dose di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto una risposta antipertensiva a valle e media delle 24 ore del tutto simile ad una somministrazione assunta due volte al giorno con la stessa dose totale. L'effetto antipertensivo di Irbesartan Actavis è evidente entro 1-2 settimane di trattamento, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia.

L'effetto antiipertensivo si mantiene durante la terapia a lungo termine. Dopo sospensione della terapia la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stato osservato un effetto "rebound" sui valori pressori.

Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa dell' irbesartan e dei diuretici tiazidici si sommano.

In pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan da solo, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg al giorno) all'irbesartan in monosomministrazione giornaliera, produce una ulteriore riduzione della pressione arteriosa fino ad un massimo di 7-10/3-6 mmHg rispetto a placebo (sistolica/diastolica).

L'efficacia di Irbesartan Actavis 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 bianca. Non c'è un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

#### *Duplici 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 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 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 proprietà farmacodinamiche simili.

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 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.

#### Popolazione pediatrica

La riduzione della pressione arteriosa con dosaggi titolati stabiliti di irbesartan da 0,5 mg/kg (bassa), 1,5 mg/kg (media) e 4,5 mg/kg (alta), è stata valutata per un periodo di tre settimane su 318 bambini ed adolescenti, tra i 6 ed i 16 anni di età, ipertesi o a rischio (diabetici, storia familiare di ipertensione).

Al termine delle tre settimane, la riduzione media rispetto al basale della variabile primaria di efficacia, è stata per la pressione arteriosa sistolica da seduto a valle (SeSBP) di 11,7 mmHg (dose bassa), 9,3 mmHg (dose media), 13,2 mmHg (dose alta). Non si è osservata alcuna differenza significativa tra questi dosaggi. La variazione media aggiustata della pressione arteriosa diastolica da seduto a valle (SeDBP) è stata la seguente: 3,8 mmHg (dose bassa), 3,2 mmHg (dose media), 5,6 mmHg (dose alta). Nel successivo periodo di 2 settimane, durante il quale i pazienti sono stati randomizzati o a principio attivo o a placebo, i pazienti trattati con placebo hanno avuto incrementi pari a 2,4 mmHg di SeSBP e 2,0 mmHg di SeDBP rispetto a variazioni rispettivamente di +0,1 e -0,3 mmHg in quelli trattati con tutti i dosaggi di irbesartan (vedi paragrafo 4.2).

#### *Iperensione e diabete mellito di tipo 2 associato a malattia renale*

La "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra che l'irbesartan diminuisce la progressione della malattia renale nei pazienti con insufficienza renale cronica e proteinuria franca.

L'IDNT è stato uno studio controllato, in doppio cieco, di morbilità e mortalità che ha confrontato Irbesartan, amlodipina e placebo.

Sono stati esaminati gli effetti a lungo termine (media 2,6 anni) di irbesartan sulla progressione della malattia renale e sulla mortalità per tutte le cause in 1.715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria  $\geq$  900 mg/die e creatinina sierica tra 1,0 e 3,0 mg/dl. I pazienti sono stati portati gradualmente da 75 mg ad una dose di mantenimento di 300 mg di irbesartan, da 2,5 mg a 10 mg di amlodipina, o placebo, come tollerato. Generalmente, i pazienti di tutti i gruppi hanno ricevuto tra 2 e 4 medicinali antipertensivi (ad es. diuretici, beta bloccanti, alfa bloccanti) per raggiungere una pressione desiderata  $\leq$  135/85 mmHg o una riduzione di 10 mmHg nella pressione arteriosa sistolica se la pressione era  $>$  160 mmHg.

Il 60% dei pazienti nel gruppo placebo ha raggiunto questo obiettivo per la pressione arteriosa laddove il numero era 76% e 78% rispettivamente nel gruppo irbesartan e in quello amlodipina. L'irbesartan ha ridotto significativamente il rischio relativo di insorgenza dell'endpoint primario combinato comprensivo di raddoppio della creatinina sierica, malattia renale terminale (ESRD) o mortalità per tutte le cause. Circa il 33% dei pazienti nel gruppo irbesartan ha raggiunto l'endpoint primario renale composito in confronto al 39% e al 41% del gruppo placebo e di quello amlodipina [20% di riduzione del rischio relativo verso placebo ( $p = 0,024$ ) e 23% di riduzione del rischio relativo in confronto all'amlodipina ( $p = 0,006$ )]. Quando ciascun componente l'endpoint primario è stato analizzato singolarmente, non si è osservato alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause, mentre si sono notati un andamento positivo nella riduzione della malattia renale terminale (ESRD) e una significativa riduzione nel raddoppio della creatinina sierica.

Sono stati analizzati sottogruppi sulla base di sesso, razza, età, durata del diabete, pressione basale, creatinina sierica, e tasso di escrezione di albumina per la verifica dell'efficacia. Nelle donne e nei pazienti di razza nera, che rappresentavano rispettivamente il 32% e il 26% della popolazione totale in studio, non si è reso evidente un beneficio a livello renale, sebbene gli intervalli di confidenza non lo escludessero. Come per l'endpoint secondario degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, non si è osservata differenza tra i tre gruppi

nella popolazione totale, sebbene nel gruppo irbesartan, rispetto al gruppo placebo, è stata notata un'aumentata incidenza di infarto miocardico non fatale nelle donne e una diminuzione della sua incidenza negli uomini. Nelle donne nel gruppo irbesartan, rispetto a quello amlodipina, si è osservato un aumento dell'incidenza di infarto miocardico non fatale e di ictus, mentre l'ospedalizzazione a causa di insufficienza cardiaca è risultata ridotta nella popolazione totale. Tuttavia per questi risultati nelle donne, non è stata identificata alcuna spiegazione.

Lo studio "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra che l'irbesartan 300 mg rallenta la progressione verso la proteinuria franca nei pazienti con microalbuminuria.

L'IRMA 2 è stato un studio di morbilità controllato con placebo, in doppio cieco, su 590 pazienti con diabete di tipo 2, microalbuminuria, (30-300 mg/die) e funzione renale normale (creatinina sierica  $\leq 1,5$  mg/dl negli uomini e  $< 1,1$  mg/dl nelle donne). Lo studio ha esaminato gli effetti a lungo termine (2 anni) di irbesartan sulla progressione a proteinuria clinica (franca) (tasso di escrezione urinaria di albumina (UAER)  $> 300$  mg/die e un aumento dello stesso UAER di almeno il 30% rispetto al basale). L'obiettivo predefinito in termini di pressione era  $\leq 135/85$  mmHg. Ulteriori medicinali antipertensivi (ad esclusione degli ACE inibitori, degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II e dei calcio antagonisti diidropiridinici) sono stati aggiunti al bisogno per consentire il raggiungimento della pressione desiderata. Mentre in tutti i gruppi è stata raggiunta una pressione arteriosa simile, pochi soggetti nel gruppo irbesartan 300 mg (5,2%) rispetto al placebo (14,9%) o nel gruppo irbesartan 150 mg (9,7%) hanno raggiunto l'endpoint della proteinuria franca, dimostrando una riduzione del rischio relativo del 70% rispetto al placebo ( $p = 0,0004$ ) per le dosi più elevate. Durante i primi tre mesi di trattamento, non è stato osservato un parallelo miglioramento del tasso di filtrazione glomerulare (GFR). Il rallentamento della progressione verso la proteinuria clinica è stato evidente già dopo tre mesi ed è continuato durante un periodo di due anni. La regressione alla normoalbuminuria ( $< 30$  mg/die) è stato più frequente nel gruppo irbesartan 300 mg (34%) rispetto al gruppo placebo (21%).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: studi di biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità di irbesartan. Il legame proteico è approssimativamente pari al 96%, con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri. 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 glucuronoconiugazione 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 P450 enzima CYP2C9. L'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile.

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 (due volte la dose massima raccomandata); il meccanismo di ciò risulta sconosciuto. I picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance corporea totale e renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 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 monosomministrazioni 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 Cmax dell' irbesartan sono risultati un po' più alti anche in pazienti 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.

Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan <sup>14</sup>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..

#### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di irbesartan è stata valutata su 23 bambini ipertesi dopo somministrazione singola e multipla di dosi giornaliere di irbesartan (2 mg/kg) fino ad un massimo dosaggio giornaliero di 150 mg per quattro settimane.

Di quei 23 bambini, 21 sono stati valutati per confronto con la farmacocinetica degli adulti (dodici bambini avevano più di 12 anni, nove bambini avevano tra i 6 e i 12 anni di età). I risultati hanno mostrato che la Cmax, l'AUC ed i livelli di clearance erano comparabili con quelli osservati in pazienti adulti ai quali erano stati somministrati 150 mg di irbesartan al giorno. Un accumulo limitato di irbesartan nel plasma (18%) è stato osservato dopo una somministrazione giornaliera ripetuta una volta.

*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.

*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

Non c'è evidenza di abnorme tossicità d'organo bersaglio o sistemica a dosi clinicamente appropriate.

In studi preclinici di sicurezza, alte dosi di irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/die nei ratti e  $\geq 100$  mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto alte ( $\geq 500$  mg/kg/die) cambiamenti degenerativi nel rene (come nefrite interstiziale, distensione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) sono state indotte dall'irbesartan nel ratto e nel macaco e sono considerate secondarie all'effetto ipotensivo del medicinale che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (nei ratti  $\geq 90$  mg/kg/die, nei macachi  $\geq 10$  mg/kg/die). 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.

L'irbesartan non ha avuto effetti sulla fertilità e la performance riproduttiva di ratti maschi e femmine, persino a dosi orali che inducono tossicità nei genitori (da 50 a 650 mg/kg/die), inclusa mortalità alla dose più elevata. Non sono stati osservati effetti significativi sul numero di corpi lutei, impianti o feti vivi. L'irbesartan non ha avuto effetti su sopravvivenza, sviluppo o riproduzione della prole. Studi negli animali indicano che l'irbesartan radiomarcato viene rilevato nei feti di ratto e coniglio. L'irbesartan è escreto nel latte di ratti in allattamento.

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 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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Croscarmellosa sodica (E468)  
cellulosa microcristallina (E460).  
Ipromellosio (E464)  
Mannitolo (E421)  
Magnesio stearato (E572)  
Silice colloidale anidra (E551)

*Rivestimento della compressa:*

Idrossipropilcellulosa (E463)  
Ipromellosio (E464)  
Macrogol 6000

Titanio diossido (E171)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

## **6.3 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto della contenitore**

Confezioni blister (PVC/PVdC-alluminio)

Contenitori per compresse (HDPE) con essiccante e tappo in LDPE

*Confezioni:*

Blister:

Irbesartan Actavis 75 mg compresse rivestite con film: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 compresse

Irbesartan Actavis 150 mg compresse rivestite con film: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 compresse

Irbesartan Actavis 300 mg compresse rivestite con film: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 compresse

Contenitori compresse:

Irbesartan Actavis 75 mg compresse rivestite con film: 30, 60, 250 compresse

Irbesartan Actavis 150 mg compresse rivestite con film: 30, 60, 250 compresse

Irbesartan Actavis 300 mg compresse rivestite con film: 30, 60, 250 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Actavis Group PTC ehf  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjordur  
Islanda

## **8. NUMERO/I DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**



75 mg compresse rivestite con film - 14 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355019  
75 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355021  
75 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355033  
75 mg compresse rivestite con film - 56 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355045  
75 mg compresse rivestite con film - 84 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355058  
75 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355060  
75 mg compresse rivestite con film - 98 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355072  
75 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in contenitore HDPE - AIC  
n. 039355084  
75 mg compresse rivestite con film - 60 compresse in contenitore HDPE - AIC  
n. 039355096  
75 mg compresse rivestite con film - 250 compresse in contenitore HDPE - AIC  
n. 039355108

150 mg compresse rivestite con film - 14 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355110  
150 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355122  
150 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355134  
150 mg compresse rivestite con film - 56 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355146  
150 mg compresse rivestite con film - 84 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355159  
150 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355161  
150 mg compresse rivestite con film - 98 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355173  
150 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in contenitore HDPE - AIC  
n. 039355185  
150 mg compresse rivestite con film - 60 compresse in contenitore HDPE - AIC  
n. 039355209  
150 mg compresse rivestite con film - 250 compresse in contenitore HDPE -  
AIC n. 039355108

300 mg compresse rivestite con film - 14 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355211  
300 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355223  
1300 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355235  
300 mg compresse rivestite con film - 56 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355247  
300 mg compresse rivestite con film - 84 compresse in blister PVC/PVDC-AI -  
AIC n. 039355250

300 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in blister PVC/PVDC-Al -  
AIC n. 039355262

300 mg compresse rivestite con film - 98 compresse in blister PVC/PVDC-Al -  
AIC n. 039355274

300 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in contenitore HDPE - AIC  
n. 039355286

300 mg compresse rivestite con film - 60 compresse in contenitore HDPE - AIC  
n. 039355298

300 mg compresse rivestite con film - 250 compresse in contenitore HDPE -  
AIC n. 039355300

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Determinazione n°499/2012 del 06-08-2012      Pubblicazione GU n° 202 del  
30-08-2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**