RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata 150 mg/12,5mg compresse rivestite con film.
Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film.
Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata 300 mg/25 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan e 25 mg di idroclorotiazide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata 150 mg/12,5mg compresse rivestite con film.
Compressa rivestita con film di colore rosa, biconvesse, di forma ovale, dimensione 6,5 x 12,7 mm con la dicitura H impressa su un lato e I sull'altro lato.
Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata 300 mg/12,5mg compresse rivestite con film.
Compressa rivestita con film di colore rosa, biconvesse, di forma ovale, dimensione 8,2 x 16,0 mm con la dicitura H impressa su un lato e I sull'altro lato Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata 300 mg/25 mg compresse rivestite con film.
Compressa rivestita con film di colore rosa scuro, biconvesse, di forma ovale, dimensione 8,2 x 16,0 mm con la dicitura H impressa su un lato e I sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata può essere assunto una volta al giorno, con o senza cibo.
Si raccomanda la titolazione della dose delle singole componenti (irbesartan e idroclorotiazide).

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

- Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata 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 Sigillata 300 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamentecontrollati dall'irbesartan 300 mg o da Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata 150 mg/12,5 mg;
- Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata 300 mg/25 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati da Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata 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 Sigillata può essere somministrato con altri medicinali antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Alterazione della funzionalità renale: per la presenza di idroclorotiazide Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata non è raccomandato in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessarie correzioni posologiche in quei pazienti con
disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Alterazione della funzionalità epatica: Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata non è indicato nei soggetti con grave insufficienza epatica. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con disfunzione epatica. Non è necessaria alcuna correzione del dosaggio di Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata nei pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti anziani: Nei pazienti anziani non è necessario nessuna correzione della dose di Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata.

Popolazione pediatrica: Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o ad 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)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi
- L'uso concomitante di Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare < 60 ml/min/1,73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione – Pazienti ipovolemici: in pazienti ipertesi senza altri fattori di rischio per l'ipotensione irbesartan/HCT 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 Sigillata.

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/HCT, un effetto simile è prevedibile.

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

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS): esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Alterazione della funzionalità epatica: I tiazidici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti che presentano una funzione epatica ridotta o un'epatopatia in progressione, poiché alterazioni minori dell'equilibrio idroelettrolitico potrebbero indurre un coma epatico. Non vi è esperienza clinica sull'uso di irbesartan/HCT nei pazienti con insufficienza epatica.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: Come per altri vasodilatatori, è opportuno osservare la debita cautela nei pazienti che presentano stenosi aortica o mitralica, oppure 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 Sigillata 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 con l'uso dei diuretici tiazidici;
comunque, alla dose di 12,5 mg presente in irbesartan/idroclorotiazide, non sono stati segnalati effetti o comunque effetti minimi .

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 idroelettrolitico (ipopotassiemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica). Sintomi di allarme di uno squilibrio idroelettrolitico
sono: secchezza del cavo orale , senso di sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare,

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 Sigillata, può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di disfunzione 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, gli integratori di potassio o i sostituti salini contenenti potassio dovranno essere somministrati con cautela in concomitanza con Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata (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 funzionalità paratiroidea.
È stato dimostrato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, causando
ipomagnesemia.

Litio: la combinazione di litio e irbesartan/HCT non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5)

Esame antidoping: l'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può dare risultati positivi
all’esame 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 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. 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 o peggioramento del lupus erythematosus sistemico.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Altri agenti antipertensivi: l'effetto antipertensivo di
Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata 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 calcioantagonisti 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).

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 Sigillata. Perciò, la combinazione di litio e Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata 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, degli integratori di potassio, dei sostituti

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 Sigillata è somministrato in associazione con altri medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

Medicinali antinfiammatori non-steroidei: quando gli antagonisti dell'angiotensina-II sono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (cioè inibitori selettivi COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/giorno) 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 funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico particolarmente in pazienti con preesistente scarsa funzionalità 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.

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).

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: negli studi clinici, la farmacocinetica dell'irbesartan non è influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan è metabolizzato principalmente 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 da CYP2C9. Gli effetti degli induttori del 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:

Alcool: si può verificare il potenziamento dell'ipotensione ortostatica;

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinali antidiabetici (antidiabetici orali e insulina): può essere richiesto una correzione posologica dell'antidiabetico (vedere paragrafo 4.4);

Colestiramina e colestipol: l'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza delle resine a scambio anionico. Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata deve essere assunto almeno un'ora prima o 4 ore dopo queste resine;

Corticosteroidi, ACTH: può essere aumentata la deplezione degli elettroliti, in particolare del potassio;

Glicosidi digitalici: l'ipopotassiemia o l'ipomagnesiemia indotte 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 necessaria una correzione posologica dei medicinali antigottosi visto che l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può rendersi necessario un aumento nel dosaggio di probenecid o sulfinpirazone . 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;

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Gravidanza: L'uso di AIIRA non è raccomandato nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di AIIRA è controindicato nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Le evidenze epidemiologiche emerse sul rischio teratogeno conseguente a esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono state conclusive; non può tuttavia essere escluso un piccolo aumento del rischio. Anche se non esistono dati epidemiologici controllati sul rischio associato agli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), questa classe di farmaci potrebbe determinare rischi analoghi. Salvo nei casi in cui la prosecuzione della terapia con AIIRA sia ritenuta essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono passare a un trattamento antiipertensivo alternativo che presenti un profilo di sicurezza ben definito per l'uso in gravidanza. In presenza di una diagnosi di gravidanza il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se opportuno, si deve istituire una terapia alternativa.
È noto che l'esposizione alla terapia con AIIRA nel corso del secondo e del terzo trimestre induce fetotossicità nell'uomo (riduzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).
In caso di esposizione a un AIIRA a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda una valutazione ecografica della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto AIIRA devono essere posti sotto stretta osservazione per rilevare un'eventuale ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide
Esiste una limitata esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente nel corso del primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.
L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e il terzo trimestre potrebbe compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti sul feto e sul neonato, quali ittero, disordini dell'equilibrio degli elettroliti e trombocitopenia.
L'idroclorotiazide non deve essere utilizzata per trattare edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia in considerazione del rischio di riduzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza un reale effetto benefico sul decorso della malattia.
L'idroclorotiazide non deve essere usata per trattare l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza, salvo nelle rare situazioni in cui non si possa utilizzare alcun trattamento alternativo.

Allattamento:
Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA):
Poiché non sono disponibili informazioni sulla sicurezza di Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata durante l'allattamento al seno, Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio conosciuti, specialmente nel caso di allattamento di neonati o bambini prematuri.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Idroclorotiazide:
L'idroclorotiazide è escreto nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi, provocando diuresi intensa, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

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/HCT influenzi tali capacità.
In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che occasionalmente possono verificarsi vertigini o stanchezza durante il trattamento dell'ipertensione.

4.8 Effetti indesiderati

Associazione irbesartan/idroclorotiazide:
La tabella 1 riporta le reazioni avverse da segnalazioni spontanee e studi clinici controllati verso placebo in cui 898 pazienti con ipertensione sono stati sottoposti a differenti regimi posologici intervallo: (intervallo da
37.5 mg/6.25 mg a 300 mg/25 mg irbesartan/idrochlorotiazide)

La frequenza delle reazioni avverse elencate di seguito è definita utilizzando la seguente convenzione:
molto comune (≥ 1/10); comune (da ≥ 1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1000 a < 1/100); rara (da ≥ 1/10000 a < 1/1000); molto rara (<1/10000), non nota (non possono essere stimati sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riferiti in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse da Studi clinici controllati verso placebo e Segnalazioni spontanee*

Esami diagnostici	Comune: Non comune:	aumento dell'azotemia, aumento della creatinina e della creatinchinasi diminuzione dei livelli sierici di potassio e di sodio
Patologie cardiache:	Non comune:	sincope, ipotensione, tachicardia, edema
Patologie del sistema nervoso	Comune: Non comune: Non nota:	capogiri capogiro ortostatico mal di testa

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie dell'orecchio e del labirinto:	Non nota:	tinnito
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:	Non nota:	tosse
Patologie gastrointestinali:	Comune: Non comune: Non nota:	nausea/vomito diarrea dispepsia, disgeusia
Patologie renali e urinarie:	Comune: Non nota:	disturbi della minzione alterazione della funzionalità renale, inclusi casi isolati di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune: Non nota:	gonfiore delle estremità artralgia, mialgia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	Non nota:	iperpotassiemia
Patologie vascolari:	Non comune:	flushing
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune:	Affaticamento
Disturbi del sistema immunitario	Non nota:	casi di reazioni d'ipersensibilità come angioedema, rash, orticaria
Patologie epatobiliari:	Non nota:	epatite, disfunzione epatica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:	Non comune:	disfunzioni sessuali, cambiamenti nella libido

* La frequenza delle reazioni avverse riportate da segnalazioni spontanee è indicata come "non nota"

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune:	Dolore al petto

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

Esami diagnostici:	Non nota:	disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipopotassiemia e iposodiemia,vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi
Patologie cardiache:	Non nota:	aritmie cardiache
Patologie del sistema emolinfopoietico:	Non nota:	anemia aplastica, mielodepressione, neutropenia/agranulocitosi,anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
Patologie del sistema nervoso	Non nota:	vertigini, parestesie, sensazione di testa leggera, agitazione
Patologie dell'occhio:	Non nota:	visione offuscata transitoria, xantopsia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:	Non nota:	difficoltà respiratorie(incluse polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali:	Non nota:	pancreatite, anoressia, diarrea, costipazione, irritazione gastrica, scialoadenite, perdita dell'appetito
Patologie renali e urinarie:	Non nota:	nefrite interstiziale, insufficienza renale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	Non nota:	reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica, angioite necrotizzante (vasculiti, vasculiti cutanee), reazioni cutanee simil-lupus eritematoso, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo, reazioni di fotosensibilità, rash, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota:	debolezza, spasmi muscolari
Patologie vascolari:	Non nota:	Ipotensione posturale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla	Non nota:	Febbre

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

sede di somministrazione		
Patologie epatobiliari:	Non nota:	ittero (ittero colestatico intraepatico)
Disturbi psichiatrici:	Non nota:	depressione, disturbi del sonno

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

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con irbesartan/HCT. 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 manifestazioni più probabili 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Irbesartan/HCT è un'associazione di un antagonista dei recettori dell'angiotensina-II, 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 che i singoli componenti.

L'irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina-II (sottotipo AT_1), attivo per somministrazione orale. Si ritiene che il farmaco blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT_1, indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT_1) 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 ha determinato una riduzione complessiva della pressione
arteriosa sistolica/diastolica, rispetto al placebo, fino a 13,6/11,5 mmHg.

Dati clinici limitati (7 su 22 pazienti) suggeriscono che i pazienti non controllati con la combinazione
300 mg/12,5 mg possono rispondere quando trattati con 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 da lieve a moderata la monosomministrazione giornaliera di 150 mg di
irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide ha prodotto una riduzione media di 12,9/6,9 mmHg nella
pressione arteriosa sistolica/diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione).
Il picco antipertensivo viene raggiunto dopo 3- 6 ore. Il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa evidenzia che l'associazione 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide in monosomministrazione giornaliera produce una simile riduzione nei valori pressori nelle 24 ore, con una media di riduzione sistolica/diastolica, rispetto al placebo, nelle 24 ore di 15,8/10,0 mmHg. Misurato con monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa, l'effetto di picco di irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg è stato del 100%. Misurato col bracciale durante visita ambulatoriale l'effetto di picco è stato rispettivamente del 68% e del 76% per irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg e 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 della pressione arteriosa ottenuti con somministrazione unica giornaliera.

In pazienti non sufficientemente controllati con 25 mg di idroclorotiazide in monoterapia,
l'aggiunta di irbesartan ha prodotto una 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 in modo consistente entro 1-2 settimane, con un massimo dell’effetto entro 6-8 settimane.
Negli studi a lungo termine, l'effetto di irbesartan e idroclorotiazide risulta costante per più di un anno.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sebbene non specificatamente studiato con irbesartan/idroclorotiazide, l'ipertensione rebound non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

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

La risposta 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 in associazione a droclorotiazide a basso dosaggio (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva nei pazienti neri si approssima a quella dei
pazienti non neri.

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 percento (12%) dei pazienti era diabetico, il 34% era iperlipidemico 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 percento (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 come eventi avversi riportati nel gruppo di

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

pazienti in terapia combinata e in monoterapia, rispettivamente 0,6% e 0% di casi di ipotensione e 2,8% e 3,1% casi di capogiro.

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 malattia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.
Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, lesione renale acuta 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 a 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 e come tali e non richiedono biotrasformazione per
essere attivi. Dopo somministrazione orale di irbesartan/idroclorotiazide la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% per l'irbesartane 50-80% per l'idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità di irbesartan/idroclorotiazide Il picco della concentrazione plasmatica viene raggiunto dopo 1,5-2 ore dalla somministrazione orale per l'irbesartan e 1-2,5 ore per l'idroclorotiazide.

Il legame alle proteine plasmatiche di irbesartan è approssimativamente pari al 96% con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione dell'irbesartan è di 53-93 litri. Il legame alle proteine

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

plasmatiche per l'idroclorotiazide è del 68%, con volume di distribuzione evidente di 0,83-1,14 l/kg.

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 a dosi superiori ai 600 mg; il meccanismo con cui ciò si determina risulta sconosciuto. 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. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte entro 3 giorni dall'inizio della monosomministrazione giornaliera. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo monosomministrazioni giornaliere ripetute . 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 necessarie correzioni del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e Cmax dell'irbesartan sono risultati leggermente superiori anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita finale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessarie, nei pazienti anziani, correzioni del dosaggio. L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5-15 ore.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con 14C, una quota pari a 80-85% della radioattività plasmatica circolante è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glucurono-coniugazione. Il principale metabolita circolante (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glucuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene principalmente ossidato tramite l' enzima CYP2C9 del citocromo P450; l'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile. 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. L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma viene eliminata rapidamente per via renale. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata nelle 24 ore. L'idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, ed è escreta nel latte materno.

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

Insufficienza 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

insufficienza 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/giorno sono state anche osservate con uno dei due medicinali in monoterapia e/o erano secondarie a diminuzioni della pressione arteriosa (non sono state osservate interazioni tossicologiche significative):

- modificazioni renali, caratterizzate da lievi aumenti dell'uricemia e della creatininemia, e da iperplasia/ipertrofia dell'apparato juxtaglomerulare, che sono una conseguenza diretta dell'interazione di irbesartan col sistema renina-angiotensina;

- Lievi diminuzioni dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito);
- discolorazioni gastriche, ulcere e necrosi focali della mucosa gastrica sono state osservate in pochi ratti in uno studio di tossicità a 6 mesi con irbesartan somministrato alla dose di 90 mg/kg/giorno, idroclorotiazide 90 mg/kg/giorno e irbesartan/idroclorotiazide 10/10 mg/kg/giorno. 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 ibersartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati ancora valutati in studi sugli animali, dato che non si hanno evidenze di effetti avversi sulla fertilità negli animali o nell'uomo sia con l'irbesartan sia con l'idroclorotiazide, se somministrati in monoterapia. 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 in concomitanza all'idroclorotiazide.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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, elevate dosi di irbesartan (≥250mg/kg/giorno nei ratti e ≥100 mg/kg/giorno nei macachi) hanno causato una riduzione di alcuni parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate (≥500mg/kg/giorno) 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 (≥90mg/kg/giorno nei ratti, ≥10mg/kg/giorno nei macachi). Si ritiene 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.
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, sono stati riscontrati aborto o precoce riassorbimento dell'embrione ai dosaggi in grado di determinare tossicità materna, compresa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni né nel ratto né nel
coniglio.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Mannitolo (E -421)
Povidone (K29-32 o equivalente)
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Stearato di magnesio

Rivestimento con film
Alcol polivinilico
Titanio Biossido (E171)
Macrogol 3350
Talco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E-172) {solo per Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata 300 mg/12,5 mg e Irbesartan e Idroclorotiazide Sigillata 300 mg/25 mg compresse rivestite con film}

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/PVC/PVDC:

28 compresse rivestite con film

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto 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

Sigillata Limited
Suite 23, Park Royal House,
23 Park Royal Road,
London NW10 7JH,
Regno Unito

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

AIC n. 040939011 - "150mg/12,5mg compresse rivestite con film " 28 compresse in blister AL/PVC/PVDC
AIC n. 040939023 - "300mg/12,5mg compresse rivestite con film " 28 compresse in blister AL/PVC/PVDC
AIC n. 040939035 - "300mg/25mg compresse rivestite con film " 28 compresse in blister AL/PVC/PVDC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2012

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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