

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan Accord 75 mg, compresse rivestite con film
Irbesartan Accord 150 mg, compresse rivestite con film
Irbesartan Accord 300 mg, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 75 mg di irbesartan.
Eccipiente: 25,36 mg di lattosio monoidrato per compressa.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di irbesartan.
Eccipiente con effetti noti: 50,72 mg di lattosio monoidrato per compressa.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan.
Eccipiente con effetti noti: 101,44 mg di lattosio monoidrato per compressa.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film
Compressa rivestita con film, di colore da bianco a biancastro, di forma ovale, biconvessa, con 'I 75' impresso su un lato e liscia sull'altro lato.

Compressa rivestita con film
Compressa rivestita con film, di colore da bianco a biancastro, di forma ovale, biconvessa, con 'I 150' impresso su un lato e liscia sull'altro lato.

Compressa rivestita con film
Compressa rivestita con film, di colore da bianco a biancastro, di forma ovale, biconvessa, con 'I 300' impresso su un lato e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Irbesartan è indicato nei pazienti adulti per il trattamento dell'ipertensione essenziale.

E' inoltre indicato per il trattamento della malattia renale nei pazienti adulti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 come parte di un trattamento farmacologico antipertensivo (vedere paragrafo 5.1).

Irbesartan può essere usato da solo o in combinazione con altri agenti antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Irbesartan può essere usato da solo o in combinazione con altri agenti antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

La dose iniziale e di mantenimento consueta raccomandata è di 150 mg giornaliera una volta al giorno, con o senza cibo. Irbesartan Accord alla dose di 150 mg una volta al giorno generalmente fornisce un migliore controllo della pressione sanguigna nell'arco delle 24 ore rispetto a 75 mg. Si potrebbe tuttavia prendere in considerazione l'inizio della terapia con 75 mg, particolarmente nei pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

Nei pazienti che non sono adeguatamente controllati con 150 mg una volta al giorno, è possibile aumentare la dose di Irbesartan Accord a 300 mg o aggiungere altri medicinali antipertensivi. In particolare, l'aggiunta di un diuretico come idroclorotiazide ha dimostrato di avere un effetto additivo con Irbesartan Accord (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, la terapia deve essere iniziata alla dose di 150 mg di irbesartan una volta al giorno e gradualmente aumentata fino a 300 mg una volta al giorno come dose di mantenimento preferita per il trattamento della malattia renale.

La dimostrazione del beneficio renale di Irbesartan Accord in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 è basata su studi nei quali irbesartan è stato utilizzato in aggiunta ad altri medicinali antipertensivi, al bisogno, per raggiungere la pressione sanguigna desiderata (vedere paragrafo 5.1).

Popolazioni particolari

Danno renale: Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Una dose iniziale inferiore (75 mg) deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

Ipovolemia intravascolare: L'ipovolemia e/o la deplezione sodica deve essere corretta prima della somministrazione di Irbesartan Accord.

Compromissione epatica: Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata. Non ci sono esperienze cliniche in pazienti affetti da compromissione della funzionalità epatica grave.

Pazienti anziani: Sebbene sia necessario prendere in considerazione l'inizio della terapia con 75 mg nei pazienti di età superiore ai 75 anni, l'aggiustamento del dosaggio non è generalmente necessario per gli anziani.

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia di irbesartan nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

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

L'uso concomitante di Irbesartan Accord con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipovolemia intravascolare: L'ipotensione sintomatica, particolarmente dopo la prima dose, può verificarsi nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione sodica causate da terapia diuretica vigorosa, riduzione dell'apporto sodico nella dieta, diarrea o vomito. Tali condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di Irbesartan Accord.

Ipertensione renovascolare: Esiste un aumento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale quando i pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria con unico rene funzionante sono trattati con medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato con Irbesartan Accord, un effetto simile deve essere anticipato con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Danno renale e trapianto renale: Quando Irbesartan Accord viene utilizzato in pazienti con danno renale, è raccomandato un monitoraggio periodico dei livelli sierici del potassio e della creatinina, in caso di funzionalità renale scarsa. Non c'è esperienza relativa alla somministrazione di Irbesartan Accord in pazienti con trapianto renale recente.

Pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e malattia renale: In un'analisi effettuata in uno studio su pazienti con malattia renale avanzata, gli effetti di irbesartan sugli eventi sia renali che cardiovascolari non sono risultati uniformi in tutti i sottogruppi. In particolare, sono risultati meno favorevoli nelle donne e nei soggetti non bianchi (vedere paragrafo 5.1).

Iperkaliemia: Come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, durante il trattamento con Irbesartan Accord può insorgere iperkaliemia, specialmente in presenza di compromissione della funzionalità renale, evidente proteinuria dovuta alla malattia renale diabetica e/o insufficienza cardiaca. Si raccomanda uno stretto monitoraggio del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.5).

Litio: L'associazione di litio e irbesartan non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva:

Come con altri vasodilatatori, speciale attenzione è indicata nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario: I pazienti con aldosteronismo primario non rispondono in genere ai medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. L'uso di Irbesartan Accord non è pertanto raccomandato.

Generali: Nei pazienti in cui il tono vascolare e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. i pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave o con malattia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, che agiscono su questo sistema, è stato associato all'insorgenza di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta. Come per qualsiasi antipertensivo, una riduzione eccessiva della pressione sanguigna in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica potrebbe causare un infarto del miocardio o un ictus.

Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, irbesartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti neri rispetto ai pazienti non neri, probabilmente a causa di una più alta prevalenza di condizioni a bassa renina nella popolazione ipertesa nera (vedere paragrafo 5.1).

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 a trattamenti antipertensivi alternativi, 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).

Popolazione pediatrica: Irbesartan è stato studiato nelle popolazioni pediatriche tra i 6 ed i 16 anni di età, ma i dati attualmente disponibili sono insufficienti per sostenere un'estensione dell'uso nei bambini di età inferiore ai 16 anni fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

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.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.

Diuretici e altri agenti antipertensivi: Altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi di irbesartan; irbesartan è stato tuttavia somministrato in modo sicuro con altri medicinali antipertensivi, come beta-bloccanti, bloccanti dei canali del calcio ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Il trattamento precedente con alte dosi di diuretici può provocare ipovolemia e rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Irbesartan Accord (vedere paragrafo 4.4).

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio: In base all'esperienza con l'uso di altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad es. eparina) può dar luogo ad un aumento del potassio sierico e perciò non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Litio: Sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Effetti simili sono stati segnalati finora molto raramente con irbesartan. Pertanto questa associazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se l'associazione si dimostra necessaria, è raccomandato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati simultaneamente ai farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico >3 g/die e FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-inibitori, l'uso concomitante degli antagonisti dell'angiotensina II e dei FANS può dar luogo ad un rischio maggiore di peggioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico, particolarmente in pazienti con scarsa funzionalità renale preesistente. L'associazione deve essere somministrata con cautela, particolarmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati ed è necessario considerare l'effettuazione del monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente in seguito.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: Negli studi clinici, la farmacocinetica di irbesartan non è risultata modificata dall'idroclorotiazide. L'irbesartan viene metabolizzato principalmente dal CYP2C9 e in misura minore attraverso la glucuronidazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative quando irbesartan è stato somministrato contemporaneamente al warfarin, un farmaco metabolizzato dal CYP2C9. Gli effetti degli induttori del CYP2C9, come la rifampicina, sulla farmacocinetica di irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica della digossina non è stata modificata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

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:

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un 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 a trattamenti antipertensivi alternativi, 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 abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente osservati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento: Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Irbesartan Accord durante l'allattamento, Irbesartan Accord non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri. Non è noto se irbesartan o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili nei ratti hanno mostrato l'escrezione di irbesartan o dei suoi metaboliti nel latte (per i dettagli vedere paragrafo 5.3).

Fertilità:

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In base alle sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che irbesartan influisca su questa capacità. Quando si guidano veicoli o si azionano macchinari, è necessario tenere in considerazione che capogiri o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento.

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, capogiro e ipotensione ortostatici sono stati segnalati nello 0,5% (non comune) dei pazienti stessi, ma in eccesso rispetto al placebo.

La seguente tabella presenta 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 segnalate in > 2% dei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e proteinuria franca e in eccesso rispetto al placebo.

La frequenza delle reazioni avverse elencate sotto è definita utilizzando la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Sono elencate anche le reazioni avverse ulteriormente segnalate dall'esperienza post-marketing. Tali reazioni avverse derivano da segnalazioni spontanee.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota: trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario:

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: iperkaliemia

Patologie del sistema nervoso:

Comune: capogiro, capogiro ortostatico(*)

Non nota: vertigine, cefalea

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: tinnito

Patologie cardiache:

Non comune: tachicardia

Patologie vascolari:

Comune: ipotensione ortostatica(*)

Non comune: vampate

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: tosse

Patologie gastrointestinali:

Comune: nausea/vomito

Non comune: diarrea, dispepsia/bruciore

Non nota: disgeusia

Patologie epatobiliari:

Non comune: ittero

Non nota: epatite, funzionalità epatica alterata

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non nota: vasculite leucocitoclastica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: dolore muscoloscheletrico (*)

Non nota: 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 dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzione sessuale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: affaticamento

Non comune: dolore toracico

Esami diagnostici:

Molto comune: 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 insufficienzarenale cronica e proteinuria franca, 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.

Comune: sono stati osservati comunemente aumenti significativi nella 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 (*), clinicamente non 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 verificate le seguenti reazioni avverse: 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza negli adulti esposti a dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non ha rivelato alcuna tossicità. Le manifestazioni più probabili del sovradosaggio previste sono l'ipotensione e la tachicardia; anche la bradicardia potrebbe insorgere a seguito di sovradosaggio. Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Irbesartan Accord. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Tra le misure suggerite sono incluse l'induzione di emesi e/o la lavanda gastrica. Il carbone attivo potrebbe essere utile nel trattamento del sovradosaggio. Irbesartan non viene rimosso mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'Angiotensina II, non associati.
Codice ATC: C09C A04.

Irbesartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) potente e selettivo, oralmente attivo.

Meccanismo d'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 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. I livelli sierici di potassio non vengono invece sostanzialmente modificati dall'irbesartan da solo ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (kininasi-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.

Efficacia clinica:

Iperensione

Irbesartan riduce la pressione sanguigna con una modificazione minima della frequenza cardiaca. La riduzione della pressione sanguigna è dose-correlata per le mono-somministrazioni giornaliere con una tendenza verso un plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno riducono le pressioni sanguigne rilevate in posizione supina o seduta a valle (cioè 24 ore dopo la somministrazione) di una media di 8-13/5-8 mmHg (sistolica/diastolica) superiore ai valori associati con il placebo.

Il picco della riduzione della pressione sanguigna viene raggiunto entro 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto di abbassamento della pressione sanguigna viene mantenuto per almeno 24 ore. A 24 ore la riduzione della pressione sanguigna è risultata pari al 60-70% delle corrispondenti risposte diastolica e sistolica di picco alle dosi raccomandate. La mono-somministrazione giornaliera di 150 mg ha prodotto risposte a valle e medie nelle 24 ore simili alla somministrazione due volte al giorno con la stessa dose totale.

L'effetto di abbassamento della pressione sanguigna di Irbesartan Accord è evidente entro 1-2 settimane, con l'effetto massimo che si verifica entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. Gli effetti antipertensivi sono mantenuti durante la terapia a lungo termine. Dopo la sospensione della terapia, la pressione sanguigna ritorna gradualmente verso i valori di base. Non è stata osservata l'ipertensione di rebound.

Gli effetti di riduzione della pressione sanguigna di irbesartan e dei diuretici di tipo tiazidico sono additivi. Nei pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan da solo, l'aggiunta di una dose bassa di idroclorotiazide (12,5 mg) a irbesartan in mono-somministrazione giornaliera produce un'ulteriore riduzione della pressione sanguigna a valle di 7-10/3-6 mmHg (sistolica/ diastolica) rispetto al placebo.

L'efficacia di Irbesartan Accord non è influenzata dall'età o dal sesso. Come avviene nel caso di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina, i pazienti ipertesi neri hanno una risposta considerevolmente inferiore a irbesartan in monoterapia. Quando irbesartan viene somministrato simultaneamente con una dose bassa di idroclorotiazide (ad es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva nei pazienti neri è vicina a quella dei pazienti bianchi.

Non vi sono effetti clinicamente importanti sull'acido urico sierico o sulla secrezione di acido urico urinario.

Popolazione pediatrica

La riduzione della pressione sanguigna con dosi target titolate gradualmente aggiustate di irbesartan di 0,5 mg/kg (bassa), 1,5 mg/kg (media) e 4,5 mg/kg (alta), è stata valutata in 318 bambini e adolescenti ipertesi o a rischio (diabetici, con anamnesi familiare di ipertensione), di età compresa tra i 6 e i 16 anni, nel corso di un periodo di tre settimane. Al termine delle tre settimane, la riduzione media rispetto al basale della variabile primaria di efficacia, la pressione arteriosa sistolica da seduto a valle (SeSBP), è risultata pari a 11,7 mmHg (dose bassa), 9,3 mmHg (dose media) e 13,2 mmHg (dose alta). Nessuna differenza significativa è risultata evidente tra queste dosi. La variazione media aggiustata della pressione arteriosa diastolica da seduto a valle (SeDBP) è risultata come segue: 3,8 mmHg (dose bassa), 3,2 mmHg (dose media), 5,6 mmHg (dose alta). Nel periodo di due settimane successivo, quando i pazienti sono stati ri-randomizzati al principio attivo o al placebo, i pazienti trattati con placebo hanno avuto incrementi di 2,4 e 2,0 mmHg della SeSBP e della SeDBP rispetto a cambiamenti di +0,1 e -0,3 mmHg rispettivamente in quelli trattati con tutte le dosi di irbesartan (vedere paragrafo 4.2).

Ipertensione e diabete di tipo 2 con malattia renale.

Lo studio clinico IDNT - Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial – dimostra che irbesartan riduce la progressione della malattia renale nei pazienti con insufficienza renale cronica e evidente proteinuria. L'IDNT era uno studio clinico controllato, in doppio cieco, della morbilità e mortalità che ha confrontato Irbesartan Compresse, amlodipina e placebo. In 1.715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria \geq 900 mg/die e creatinina sierica compresa tra 1,0-3,0 mg /dl, sono stati esaminati gli effetti a lungo termine (media 2,6 anni) di Irbesartan Compresse sulla progressione della malattia renale e la mortalità per tutte le cause. La dose dei pazienti è stata gradualmente aumentata da 75 mg fino a una dose di mantenimento di 300 mg di Irbesartan Compresse, da 2,5 mg a 10 mg di amlodipina, o di placebo come tollerato. I pazienti in tutti i gruppi di trattamento hanno ricevuto in genere tra 2 e 4 medicinali antipertensivi (ad es. diuretici, beta-bloccanti, alfa-bloccanti) per raggiungere una pressione sanguigna target predefinita di \leq 135/85 mmHg o una riduzione di 10 mmHg della pressione sanguigna sistolica se il valore basale della pressione era $>$ 160 mmHg. Il 60% dei pazienti nel gruppo trattato con placebo ha raggiunto questa pressione sanguigna target, mentre questo valore è risultato pari al 76% e al 78% nei gruppi trattati con irbesartan e amlodipina rispettivamente. Irbesartan ha ridotto in modo significativo il rischio relativo dell'endpoint primario combinato di raddoppio della creatinina sierica, malattia renale terminale (ESRD) o mortalità per tutte le cause. Circa il 33% dei pazienti nel gruppo trattato con irbesartan ha raggiunto l'endpoint primario renale composito, rispetto al 39% ed al 41% dei gruppi trattati con placebo e amlodipina, rispettivamente [riduzione del 20% del rischio relativo verso placebo ($p = 0,024$) e riduzione del 23% del rischio relativo rispetto all'amlodipina ($p = 0,006$)]. Quando sono stati analizzati i singoli componenti dell'endpoint primario, non sono stati osservati effetti sulla mortalità per tutte le cause, mentre sono stati osservati un trend positivo nella riduzione della malattia renale terminale (ESRD) e una riduzione significativa nel raddoppio della creatinina sierica.

Sono stati valutati sottogruppi comprendenti sesso, razza, età, durata del diabete, pressione sanguigna basale, creatinina sierica e tasso di escrezione di albumina per verificare l'effetto del trattamento. Nei sottogruppi di pazienti di sesso femminile e di pazienti neri, che rappresentavano rispettivamente il 32% e il 26% della popolazione complessiva in studio, non è risultato evidente un beneficio a livello renale, anche se gli intervalli di confidenza non lo escludono. Per quanto riguarda l'endpoint secondario degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, non sono emerse differenze tra i tre gruppi nella popolazione complessiva, sebbene sia stato osservato un aumento dell'incidenza di infarto miocardico non fatale nelle femmine e una riduzione dell'incidenza di infarto miocardico non-fatale nei maschi nel gruppo trattato con irbesartan rispetto al regime a base di placebo. Un aumento dell'incidenza di infarto miocardico non fatale e di ictus è stato osservato nelle femmine nel regime a base di irbesartan rispetto al regime a base di amlodipina, mentre l'ospedalizzazione dovuta a insufficienza cardiaca è risultata ridotta nella popolazione complessiva. Non sono state tuttavia identificate spiegazioni appropriate per questi risultati nelle donne.

Lo studio clinico IRMA 2 - Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus - dimostra che irbesartan 300 mg ritarda la progressione verso evidente proteinuria nei pazienti con microalbuminuria. L'IRMA 2 era uno studio sulla morbilità, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 590 pazienti con diabete di tipo 2, microalbuminuria (30-300 mg/die) e funzionalità renale normale (creatinina sierica \leq 1,5 mg/dl nei maschi e $<1,1$ mg/dl nelle femmine). Lo studio ha esaminato gli effetti a lungo termine (2 anni) di Irbesartan Compresse sulla progressione a proteinuria clinica (franca) (tasso di escrezione urinaria di albumina (UAER) > 300 mg/die, e aumento dell'UAER di almeno 30% rispetto al basale). La pressione sanguigna target predefinita era $\leq 135/85$ mmHg. Medicinali antipertensivi addizionali (ad eccezione degli ACE inibitori, degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e dei calcio antagonisti diidropiridinici) sono stati aggiunti per consentire il raggiungimento della pressione sanguigna target. Mentre una pressione sanguigna simile è stata raggiunta in tutti i gruppi di trattamento, un numero minore di pazienti nel gruppo trattato con irbesartan 300 mg (5,2%) rispetto al gruppo trattato con il placebo (14,9%) o con irbesartan 150 mg (9,7%) ha raggiunto l'endpoint della evidente proteinuria, che dimostra una riduzione del 70% del rischio relativo rispetto al placebo ($p= 0,0004$) per la dose più elevata. Un miglioramento parallelo della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) non è stato osservato durante i primi tre mesi di trattamento. Il rallentamento della progressione verso proteinuria clinica è risultato evidente già dopo tre mesi ed è continuato nel corso del periodo di 2 anni. La regressione a normoalbuminuria (< 30 mg/die) è stata più frequente nel gruppo trattato con Irbesartan 300 mg Compresse (34%) che nel gruppo trattato con placebo (21%).

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VANEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun

significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, irbesartan viene assorbito bene: gli studi di biodisponibilità assoluta hanno dato valori del 60-80% circa. L'assunzione concomitante di cibo non influisce in modo significativo sulla biodisponibilità di irbesartan. Il legame con le proteine plasmatiche è pari al 96% circa, con un legame trascurabile con i componenti ematici cellulari. Il volume di distribuzione è pari a 53-93 litri. In seguito a somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C , l'80-85% della radioattività plasmatica circolante è attribuibile a irbesartan immutato. Irbesartan viene metabolizzato dal fegato tramite glucuronide (6% circa). Gli studi *in vitro* indicano che irbesartan viene prevalentemente ossidato dall'enzima CYP2C9 del citocromo P450; l'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile.

Irbesartan manifesta una farmacocinetica lineare e proporzionale alla dose nell'intervallo posologico compreso tra 10 e 600 mg. È stato osservato un aumento meno che proporzionale nell'assorbimento orale a dosi superiori a 600 mg (il doppio della dose massima raccomandata); non si conosce il meccanismo d'azione per questo evento. Le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. La clearance corporea totale e renale è di 157-176 e 3-3,5 ml/min, rispettivamente. L'emivita di eliminazione terminale di irbesartan è di 11-15 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte entro 3 giorni dall'inizio di un regime di monosomministrazione giornaliera. Si osserva un accumulo limitato di irbesartan (<20%) nel plasma a seguito di somministrazioni ripetute di una volta al giorno. In uno studio sono state osservate concentrazioni plasmatiche alquanto superiori di irbesartan nelle pazienti ipertese. Non sono emerse tuttavia differenze nell'emivita e nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e di C_{\max} di irbesartan sono risultati alquanto superiori anche in soggetti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). L'emivita terminale non è risultata tuttavia modificata in modo significativo. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti anziani.

Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati mediante la via sia biliare che renale.

In seguito alla somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C , il 20% circa della radioattività viene recuperato nelle urine e il resto nelle feci. Meno del 2% della dose viene escreto nelle urine come irbesartan immutato.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di irbesartan è stata valutata in 23 bambini ipertesi dopo la somministrazione di dosi giornaliere singole e multiple di irbesartan (2 mg/kg) fino ad una dose massima giornaliera di 150 mg per quattro settimane. Dei 23 bambini, 21 erano valutabili per il confronto della farmacocinetica con gli adulti (12 bambini di età superiore ai 12 anni, 9 bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni). I risultati hanno dimostrato che la C_{max} , l'AUC e i tassi di clearance erano paragonabili a quelli osservati nei pazienti adulti che avevano ricevuto 150 mg di irbesartan al giorno. Un accumulo limitato di irbesartan (18%) nel plasma è stato osservato dopo monosomministrazione giornaliera ripetuta.

Danno renale: In pazienti con danno renale o in quelli sottoposti a emodialisi, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non sono significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso mediante emodialisi.

Compromissione epatica: In pazienti con cirrosi da lieve a moderata, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non sono significativamente modificati. Non sono stati effettuati studi in pazienti affetti da grave compromissione della funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non è emersa alcuna evidenza di tossicità anomala sistemica o sugli organi bersaglio a dosi clinicamente rilevanti. In studi non-clinici della sicurezza, dosi elevate di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi) hanno prodotto una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto alte (≥ 500 mg/kg/die), irbesartan ha indotto cambiamenti degenerativi nel rene (quali nefrite interstiziale, distensione tubulare, tubuli basofili, aumento delle concentrazioni plasmatiche di urea e di creatinina) nel ratto e nel macaco, che sono considerati secondari agli effetti ipotensivi del farmaco e che hanno provocato la riduzione della perfusione renale. Inoltre irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (nei ratti a ≥ 90 mg/kg/die, nei macachi a ≥ 10 mg/kg/die). Tutti questi cambiamenti sono stati considerati causati dall'azione farmacologica di irbesartan. Per le dosi terapeutiche di irbesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari renali non sembra avere alcuna rilevanza.

Non è emersa evidenza di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

Fertilità e capacità riproduttiva non sono state influenzate in studi su ratti maschi e femmine anche a dosi di irbesartan che causano qualche tossicità parentale (da 50 a 650 mg/kg/giorno), inclusa mortalità alla dose più alta. Non sono stati osservati effetti significativi sul numero di corpi lutei, impianti, o feti vivi. Irbesartan non ha influenzato sopravvivenza, sviluppo, o riproduzione della prole. Studi negli animali indicano che irbesartan radiomarcato è rilevato nei feti di ratto e coniglio. Irbesartan è escreto nel latte di ratti in allattamento.

Gli studi con irbesartan su animali hanno dimostrato effetti tossici transitori (aumento della cavitazione pelvica renale, idrouretere o edema sottocutaneo) nei feti di ratto, che si sono risolti dopo la nascita. Nei conigli, è stato osservato aborto o riassorbimento precoce a dosi che hanno provocato tossicità materna significativa, inclusa mortalità. Nel ratto o nel coniglio non sono stati osservati effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica (E468)
Cellulosa microcristallina (E460)
Ipromellosa E5 (E464)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E572)

Film di rivestimento

Ipromellosa E5 (E464)
Macrogol 400
Lattosio monoidrato
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC /Alluminio. Dimensione delle confezioni: 8, 14, 28, 30, 56, 64, 90, 98 compresse rivestite con film.

È 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 derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,
Regno Unito

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

041870015 - 75 mg compresse rivestite con film, 8 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

041870027 - 75 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

041870039 - 75 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

041870041 - 75 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

041870054 - 75 mg compresse rivestite con film, 64 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

041870066 - 75 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

041870078 - 150 mg compresse rivestite con film, 8 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

041870080 - 150 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

041870092 - 150 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

041870104 - 150 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

041870116 - 150 mg compresse rivestite con film, 64 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

041870128 - 150 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

041870130 - 300 mg compresse rivestite con film, 8 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

041870142 - 300 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

041870155 - 300 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL

041870167 - 300 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL

041870179 - 300 mg compresse rivestite con film, 64 compresse in blister PVC/PVDC/AL

041870181 - 300 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL

041870193 - 75 Mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL

041870205 - 75 Mg compresse rivestite con film, 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL

041870217 - 150 Mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL

041870229 - 150 Mg compresse rivestite con film, 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL

041870231 - 300 Mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL

041870243 - 300 Mg compresse rivestite con film, 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO