1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan Bluefish 75 mg compresse rivestite con film.
Irbesartan Bluefish 150 mg compresse rivestite con film.
Irbesartan Bluefish 300 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Irbesartan Bluefish 75 mg:
Compresse rivestite con film di colore da bianco a bianco avorio, a forma di capsula, biconvesse, con incisione '158' su un lato e 'H' sull'altro lato della compressa.

Irbesartan Bluefish 150 mg:
Compresse rivestite con film di colore da bianco a bianco avorio, a forma di capsula, biconvesse, con incisione '159' su un lato e 'H' sull'altro lato della compressa.

Irbesartan Bluefish 300 mg:
Compresse rivestite con film di colore da bianco a bianco avorio, a forma di capsula, biconvesse, con incisione '160' su un lato e 'H' sull'altro lato della compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Irbesartan Bluefish è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale.
Viene utilizzato anche per il trattamento della malattia renale in pazienti adulti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 come parte di un trattamento farmacologico antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

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

Nei pazienti non adeguatamente controllati con la dose di 150 mg una volta al giorno, il dosaggio di irbesartan può essere aumentato a 300 mg, oppure possono essere co-somministrati altri agenti antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). In particolare, l'aggiunta di un diuretico, come l'idroclorotiazide, ha mostrato un effetto additivo quando somministrato con l'irbesartan (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, la terapia deve essere iniziata con 150 mg di irbesartan una volta al giorno e titolata fino a 300 mg una volta al giorno come dose di mantenimento consigliata per il trattamento della malattia renale. La dimostrazione del beneficio a livello renale di irbesartan nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 è basata su studi nei quali l'irbesartan è stato usato in aggiunta ad altri agenti antipertensivi, quando necessario, per raggiungere la pressione arteriosa desiderata (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Popolazioni Speciali

Compromissione della funzionalità renale: nei pazienti con funzionalità renale compromessa non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Una dose iniziale più bassa (75 mg) deve essere considerata per i pazienti sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione della funzionalità epatica: nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Non sono disponibili dati clinici in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.

Popolazione anziana: sebbene nei pazienti di età superiore ai 75 anni debba essere preso in considerazione l'avvio della terapia con la dose di 75 mg, generalmente non è necessario un aggiustamento del dosaggio nella popolazione anziana.

Pazienti pediatrici: la sicurezza e l'efficacia di irbesartan nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. I dati al

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

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).

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.

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

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 Bluefish con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m^{22}) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Deplezione del volume intravascolare: nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione sodica a causa di intenso trattamento diuretico, dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali condizioni devono pertanto essere corrette prima della somministrazione di irbesartan.

Ipertensione renovascolare: sussiste un incremento del rischio di grave ipotensione ed insufficienza renale qualora pazienti con stenosi bilaterale dell’arteria renale o stenosi dell’arteria renale con unico rene funzionante vengano trattati con medicinali che agiscono a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato con irbesartan, un effetto simile deve essere previsto con gli antagonisti dei recettori dell’angiotensina-II.

Compromissione renale e trapianto renale: quando irbesartan viene utilizzato in pazienti con funzionalità renale compromessa, si raccomanda un monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Non vi è esperienza riguardo alla somministrazione di irbesartan in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene.

Pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e malattia renale: in un’analisi eseguita nel corso di uno studio con pazienti affetti da malattia renale in stato avanzato, gli effetti dell’irbesartan sugli eventi renali e cardiovascolari non sono risultati uniformi in tutti i sottogruppi. In particolare, essi sono apparsi meno favorevoli nelle donne e nei

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

soggetti non di razza bianca (vedere paragrafo 5.1).

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

Iperkaliemia: come con altri medicinali che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone, durante il trattamento con irbesartan può verificarsi iperkaliemia, specie in presenza di compromissione renale, proteinuria franca dovuta a 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 ed irbesartan non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: come con altri vasodilatatori, è opportuno esercitare una particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitrale o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono ai medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina.
Pertanto, l'uso di irbesartan non è raccomandato.

Avvertenze generali: nei pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o con malattia renale di base, inclusa stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o con 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 con qualsiasi antipertensivo, l'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa nei pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

indurre infarto miocardico o ictus.
Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'efficacia antipertensiva dell'irbesartan e degli altri antagonisti dell'angiotensina risulta apparentemente inferiore nei soggetti di razza nera rispetto ai non neri, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di stati di bassa renina nella popolazione nera ipertesa (vedere paragrafo 5.1).

Gravidanza: La terapia con gli Antagonisti dei recettori dell'Angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che non sia considerata essenziale la terapia continuativa con un AIIRA, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono essere indirizzate verso trattamenti antipertensivi alternativi, con un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con gli AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, si deve istituire una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Pazienti pediatrici: l'irbesartan è stato valutato in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 16 anni, ma i dati attualmente disponibili non sono sufficienti per supportare un'estensione dell'utilizzo nei bambini, almeno fino alla presentazione di ulteriori dati clinici (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Diuretici ed altri agenti antipertensivi: altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi dell'irbesartan; tuttavia, l'irbesartan è stato somministrato senza causare problemi in associazione con altri agenti antipertensivi, come beta-bloccanti, calcio antagonisti a lunga durata d'azione e diuretici tiazidici. Precedenti trattamenti con elevate dosi di diuretici possono determinare uno stato di ipovolemia ed un rischio di ipotensione all'inizio della terapia con irbesartan (vedere paragrafo 4.4).

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

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio: in base all'esperienza con l'uso di altri medicinali attivi sul sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio,

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

integratori di potassio, sostituti salini contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad es. eparina) può determinare incrementi della potassiemia e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Litio: durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori degli enzimi di conversione dell'angiotensina sono stati riportati incrementi reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della sua tossicità. Ad oggi, effetti simili sono stati riportati molto raramente con irbesartan. Pertanto, questa combinazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Qualora l'associazione si rivelasse necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Farmaci antinfiammatori non steroidei: quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati in associazione a farmaci antinfiammatori non steroidei (cioè inibitori selettivi COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e a FANS non selettivi, può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.
Come con gli ACE inibitori, l'uso concomitante degli antagonisti dell'angiotensina II e di FANS può determinare un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, ed un aumento del potassio sierico, specie in pazienti con una 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 concomitante e con regolarità successivamente, deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale.

Informazioni addizionali sulle interazioni di irbesartan: negli studi clinici, la farmacocinetica dell'irbesartan non è risultata alterata dall'idroclorotiazide. L'irbesartan viene metabolizzato prevalentemente dal CYP2C9 ed in misura minore attraverso glucuronidazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a co-somministrazione di warfarin, un medicinale metabolizzato dal CYP2C9. Gli effetti degli induttori del CYP2C9, come la rifampicina, sulla farmacocinetica dell'irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica della digossina non è risultata alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

L’evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell’esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha fornito risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti dei recettori 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 accertata una gravidanza, il trattamento con un AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E’ noto che nell’uomo l’esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell’ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere paragrafo 5.3).
Se dovesse verificarsi 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 seguiti per quanto riguarda l’ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento:

Poichè non sono disponibili dati riguardanti l’uso di irbesartan durante l’allattamento al seno, Irbesartan Bluefish non è raccomandato e si devono preferire terapie alternative con comprovato profilo di sicurezza per l’uso durante l’allattamento al seno, specialmente in caso di allattamento di neonati o bambini prematuri.

Non è noto se l’irbesartan o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno umano.
I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili nel ratto hanno mostrato l’escrezione di irbesartan o dei suoi metaboliti nel latte (per dettagli, vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Irbesartan non ha indotto effetti sulla fertilità dei ratti trattati e della loro prole fino ai livelli di dosaggio che causano i primi segni di tossicità parentale (vedere paragrafo 5.3).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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 sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In considerazione delle sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che irbesartan possa compromettere tali capacità. In caso di guida di veicoli o utilizzo di macchinari, si deve considerare che durante il trattamento possono manifestarsi capogiri o spossatezza.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati verso placebo in pazienti ipertesi, l'incidenza complessiva degli eventi avversi non è risultata diversa tra i gruppi trattati con irbesartan (56,2%) ed i gruppi trattati con placebo (56,5%). L'interruzione del trattamento per qualsiasi evento avverso clinico o di laboratorio è apparsa meno frequente per i pazienti trattati con irbesartan (3,3%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (4,5%). L'incidenza di eventi avversi non è risultata correlata alla dose (nell'intervallo di dosaggio raccomandato), al sesso, all'età, alla razza o alla durata del trattamento.

Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, sono stati riportati nello 0,5% dei soggetti (ovvero con frequenza non comune) capogiri ed ipotensione ortostatici, in misura superiore per il placebo.

La seguente tabella presenta le reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici controllati verso placebo nei quali 1.965 pazienti ipertesi hanno ricevuto irbesartan. Le voci contrassegnate con un asterisco (*) si riferiscono alle reazioni avverse che sono state ulteriormente riportate in > 2% dei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e franca proteinuria ed in misura superiore per il placebo.

La frequenza delle reazioni avverse sotto riportate è definita utilizzando la seguente convenzione:
molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Vengono elencate altresì le reazioni avverse riportate nell'esperienza di post-commercializzazione. Queste reazioni avverse provengono da segnalazioni spontanee.

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
Non nota: iperkaliemia

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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 del sistema nervoso:
Comune: capogiro, capogiro ortostatico*
Non nota: vertigini, cefalea

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

Patologie cardiache:
Non comune: tachicardia

Patologie vascolari:
Comune: ipotensione ortostatica*
Non comune: arrossamento

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Non comune: tosse

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

Patologie epatobiliari:
Non comune: ittero
Non nota: epatite, alterazioni della funzionalità epatica

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 di creatinchinasi), crampi muscolari

Patologie renali ed urinarie:
Non nota: compromissione della funzionalità renale 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 ai pazienti

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

trattati con placebo. Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, l'iperkaliemia (≥ 5,5 mEq/L) si è verificata nel 29,4% dei pazienti nel gruppo irbesartan 300 mg e nel 22% dei pazienti nel gruppo placebo. Nei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e franca proteinuria, l'iperkaliemia (≥ 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: Incrementi significativi della creatinchinasi plasmatica sono stati osservati comunemente (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 di emoglobina*, priva comunque di rilevanza clinica.

Pazienti pediatrici:
In uno studio clinico randomizzato condotto su 318 bambini ed adolescenti ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni, durante la fase in doppio cieco della durata di 3 settimane si sono verificati i seguenti eventi avversi correlati: cefalea (7,9%), ipotensione (2,2%), capogiri (1,9%), tosse (0,9%). Nel corso del periodo in aperto di questo studio clinico, della durata di 26 settimane, le più frequenti alterazioni dei valori di laboratorio sono state gli aumenti della creatinina (6,5%) ed elevati valori di CK nel 2% dei bambini trattati.

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

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza maturata con soggetti adulti esposti a dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non ha evidenziato alcuna tossicità. Le più probabili manifestazioni di sovradosaggio previste sono ipotensione e tachicardia; anche la bradicardia può essere associata al sovradosaggio. Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio di irbesartan. Il paziente deve essere strettamente controllato ed il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può risultare utile il carbone attivo. L'irbesartan non viene rimosso mediante

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina-II, non associati, Codice ATC: C09C A04.

Meccanismo d'azione: L'irbesartan è un antagonista potente e selettivo dei recettori per l'angiotensina-II (tipo AT_1), attivo per somministrazione orale. Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT_1, indipendentemente dall'origine o dal processo di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT_1) determina un aumento dei livelli plasmatici di renina e di angiotensina-II, ed una diminuzione della concentrazione plasmatica di aldosterone. I livelli sierici di potassio non risultano significativamente alterati dall'irbesartan da solo alle dosi raccomandate. L'irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e degrada la bradichinina in metaboliti inattivi. L'irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la sua attività farmacologica.

Efficacia clinica

Ipertensione
Irbesartan riduce la pressione arteriosa con minime modificazioni della frequenza cardiaca. La diminuzione della pressione arteriosa è correlata alla dose per monosomministrazioni giornaliere, con una tendenza verso il plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno sono risultate in grado di ridurre i valori pressori di valle (osservati cioè 24 ore dopo la somministrazione del farmaco) rilevati in posizione supina o seduta con decrementi medi di 8-13/5-8 mm Hg (sistolica/diastolica) superiori a quelli registrati con il placebo.
Il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 3-6 ore dalla somministrazione e l'effetto antipertensivo viene mantenuto per almeno 24 ore. Alle dosi raccomandate, la riduzione pressoria alla 24ª ora è pari al 60-70% del corrispondente picco di riduzione diastolico e sistolico. La monosomministrazione giornaliera di una dose di 150 mg ha prodotto una risposta antipertensiva a valle e media nelle 24 ore simile ad una somministrazione bi-giornaliera con la stessa dose totale.
L'effetto antipertensivo di irbesartan è evidente entro 1-2 settimane di trattamento, con un effetto massimo che si manifesta entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. Gli effetti antipertensivi vengono mantenuti nel corso della terapia a lungo termine. Dopo la sospensione della terapia, la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stato osservato un effetto "di rimbalzo" dei

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

valori pressori.
Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa dell'irbesartan e dei diuretici tiazidici sono additivi. Nei pazienti non adeguatamente controllati con il solo irbesartan, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg) all'irbesartan in monosomministrazione giornaliera produce una ulteriore riduzione della pressione arteriosa a valle di 7-10/3-6 mm Hg (sistolica/diastolica) rispetto al placebo. L'efficacia dell'irbesartan non è influenzata dall'età o dal sesso. Come nel caso di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina, i pazienti ipertesi di razza nera hanno una risposta notevolmente inferiore alla monoterapia con irbesartan. Quando l'irbesartan viene somministrato in associazione ad una bassa dose di idroclorotiazide (ad es. 12,5 mg al giorno), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera si avvicina a quella dei pazienti di razza bianca.
Non si osserva un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

Pazienti pediatrici
La riduzione della pressione arteriosa con dosaggi stabiliti di irbesartan pari a 0,5 mg/kg (basso), 1,5 mg/kg (medio) e 4,5 mg/kg (alto) è stata valutata per un periodo di tre settimane in 318 bambini e adolescenti ipertesi o a rischio (diabetici, anamnesi familiare di ipertensione), di età compresa tra 6 e 16 anni. Al termine delle tre settimane di trattamento, la riduzione media rispetto al basale della variabile di efficacia primaria, pressione arteriosa sistolica da seduto a valle (SeSBP), è stata di 11,7 mmHg (dose bassa), 9,3 mmHg (dose media), 13,2 mmHg (dose alta). Non si è osservata una differenza significativa tra queste dosi. La variazione media corretta della pressione arteriosa diastolica da seduto a valle (SeDBP) è risultata la seguente: 3,8 mmHg (dose bassa), 3,2 mmHg (dose media), 5,6 mmHg (dose alta). Nel successivo periodo di due settimane durante il quale i pazienti sono stati nuovamente randomizzati per ricevere il medicinale o il placebo, i pazienti trattati con il placebo hanno riportato aumenti pari a 2,4 mmHg per la SeSBP e 2,0 mmHg per la SeDBP rispetto a variazioni pari rispettivamente a +0,1 e –0,3 mmHg nei pazienti trattati con tutti i dosaggi di irbesartan (vedere paragrafo 4.2).

Ipertensione e diabete di tipo 2 associati a malattia renale
Lo studio clinico "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra che l'irbesartan diminuisce la progressione della malattia renale nei pazienti con insufficienza renale cronica e franca proteinuria. L'IDNT, uno studio clinico in doppio cieco, controllato, di morbilità e mortalità, ha posto a confronto irbesartan, amlodipina e placebo. Sono stati esaminati gli effetti a lungo termine (media 2,6 anni) dell'irbesartan sulla progressione della malattia renale e sulla mortalità per qualsiasi causa in 1.715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria ≥ 900 mg/die e creatinina sierica compresa tra 1,0 e 3,0 mg/dl. I pazienti sono stati portati da 75 mg ad una dose di

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

mantenimento di 300 mg di irbesartan, da 2,5 mg a 10 mg di amlodipina o placebo, in base alla tollerabilità individuale. Generalmente, i pazienti in tutti i gruppi di trattamento hanno ricevuto tra 2 e 4 medicinali antipertensivi (ad es. diuretici, beta bloccanti, alfa bloccanti) per raggiungere il valore pressorio prefissato di ≤ 135/85 mmHg o una riduzione di 10 mmHg della pressione arteriosa sistolica se il valore basale era > 160 mmHg. Il sessanta percento (60%) dei pazienti del gruppo placebo ha raggiunto questo obiettivo per la pressione arteriosa, mentre le percentuali per i pazienti dei gruppi trattati con irbesartan e amlodipina sono risultate rispettivamente del 76% e del 78%. L'irbesartan ha significativamente ridotto il rischio relativo nell'endpoint primario combinato composto da raddoppio della creatinina sierica, malattia renale terminale (ESRD) o mortalità per qualsiasi causa. Circa il 33% dei pazienti nel gruppo irbesartan ha raggiunto l'endpoint primario renale composito rispetto al 39% e al 41% del gruppo placebo e del gruppo amlodipina [riduzione del 20% del rischio relativo verso placebo (p = 0,024) e riduzione del 23% del rischio relativo rispetto all'amlodipina (p = 0,006)]. Dall'analisi dei componenti individuali dell'endpoint primario, non si è osservato alcun effetto sulla mortalità per qualsiasi causa, mentre è stata rilevata una tendenza positiva nella riduzione della malattia renale terminale (ESRD) ed una significativa riduzione nel raddoppio della creatinina sierica.

Per la verifica dell'efficacia del trattamento sono stati analizzati sottogruppi di pazienti in base a sesso, razza, età, durata del diabete, valori pressori al basale, creatinina sierica e tasso di escrezione di albumina. Nei sottogruppi formati da donne e soggetti di razza nera, che rappresentavano rispettivamente il 32% ed il 26% della popolazione complessiva dello studio, non si è evidenziato un beneficio a livello renale, sebbene gli intervalli di confidenza non lo escludessero. Per quanto riguarda l'endpoint secondario relativo agli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, non sono state osservate differenze fra i tre gruppi nella popolazione complessiva, sebbene siano stati rilevati un aumento dell'incidenza di infarto miocardico (IM) non fatale nelle donne ed una diminuzione dell'incidenza di IM non fatale negli uomini nel gruppo trattato con irbesartan rispetto al gruppo trattato con placebo. Un'aumentata incidenza di IM non fatale e di ictus è stata osservata nelle pazienti di sesso femminile trattate con irbesartan rispetto alle pazienti trattate con amlodipina, mentre l'ospedalizzazione dovuta ad insufficienza cardiaca si è ridotta nella popolazione complessiva. Tuttavia, non è stata identificata una spiegazione appropriata per questi esiti riscontrati nelle donne.

Lo studio "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra che l'irbesartan alla dose di 300 mg rallenta la progressione verso la proteinuria franca in pazienti con microalbuminuria. Lo studio clinico IRMA 2, uno studio di morbilità controllato verso placebo, in doppio cieco, è stato condotto in 590 pazienti con diabete di tipo 2,

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

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).

microalbuminuria (30-300 mg/die) e normale funzionalità renale (creatinina sierica ≤ 1,5 mg/dl negli uomini e < 1,1 mg/dl nelle donne). Lo studio ha esaminato gli effetti a lungo termine (2 anni) dell'irbesartan sulla progressione a proteinuria clinica (franca) (tasso di escrezione urinaria di albumina (UAER) > 300 mg/die, ed un aumento dell'UAER di almeno il 30% rispetto al basale). L'obiettivo prefissato in termini di valori pressori era di ≤ 135/85 mmHg. Ulteriori medicinali antipertensivi (esclusi ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II e calcio antagonisti diidropiridinici) sono stati aggiunti al bisogno per favorire il raggiungimento della pressione desiderata. Sebbene siano stati ottenuti valori pressori simili in tutti i gruppi di trattamento, un numero inferiore di soggetti del gruppo irbesartan 300 mg (5,2%) rispetto al placebo (14,9%) o al gruppo irbesartan 150 mg (9,7%) ha raggiunto l'endpoint di proteinuria franca, dimostrando una riduzione del 70% del rischio relativo verso placebo (p = 0,0004) per le dosi più elevate. Durante i primi tre mesi di trattamento non è stato osservato un miglioramento parallelo del tasso di filtrazione glomerulare (GFR). Il rallentamento della progressione verso la proteinuria clinica è apparso evidente già dopo tre mesi ed è continuato nel corso di un periodo di 2 anni. La regressione verso la normoalbuminuria (< 30 mg/die) è risultata più frequente nel gruppo irbesartan 300 mg (34%) rispetto al gruppo placebo (21%).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

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

L'irbesartan è ben assorbito dopo somministrazione orale: studi di biodisponibilità assoluta hanno fornito valori di circa il 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influisce significativamente sulla biodisponibilità dell'irbesartan. Il legame alle proteine plasmatiche è approssimativamente del 96%, con una quota di legame alle cellule ematiche trascurabile. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri. Dopo somministrazione orale o endovenosa di ^{14}C irbesartan, una quota pari all'80-85% della radioattività rilevata è attribuibile all'irbesartan immodificato. L'irbesartan viene metabolizzato attraverso il fegato mediante glucuroconiugazione e ossidazione. Il maggior metabolita circolante è l'irbesartan glucuronide (circa il 6%). Studi *in vitro* indicano che l'irbesartan viene primariamente ossidato dall'enzima CYP2C9 del citocromo P450; l'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile.

L'irbesartan mostra una farmacocinetica lineare e dose-proporzionale nell'intervallo di dosaggio compreso tra 10 e 600 mg. E' stato osservato un incremento meno che proporzionale dell'assorbimento orale a dosi superiori a 600 mg (due volte la dose massima raccomandata); il meccanismo alla base di ciò non è noto. I picchi delle concentrazioni plasmatiche vengono ottenuti 1,5-2 ore dopo somministrazione orale. La clearance corporea totale e renale è pari rispettivamente a 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale dell'irbesartan è di 11-15 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte entro 3 giorni dall'inizio della monosomministrazione giornaliera. Un accumulo limitato di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio sono state osservate delle concentrazioni plasmatiche di irbesartan un po' più elevate nelle pazienti ipertese. Tuttavia, non è stata evidenziata alcuna differenza nell'emivita e nell'accumulo di irbesartan. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nelle pazienti di sesso femminile. I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono apparsi in qualche modo superiori nei soggetti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Ad ogni modo l'emivita terminale non è apparsa significativamente alterata. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nella popolazione anziana.
L'irbesartan ed i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di ^{14}C irbesartan, circa il 20% della radioattività viene rinvenuto nelle urine, ed il rimanente nelle feci. Meno del 2% della dose viene escreta nelle

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

urine come irbesartan immodificato.

Pazienti pediatrici
La farmacocinetica dell'irbesartan è stata valutata in 23 bambini ipertesi dopo la somministrazione singola e multipla di dosi giornaliere di irbesartan (2 mg/kg) fino ad una dose massima giornaliera di 150 mg per quattro settimane. Dei 23 bambini esaminati, 21 sono stati valutati per il confronto con la farmacocinetica degli adulti (dodici bambini di età superiore a 12 anni, nove bambini di età compresa tra 6 e 12 anni). I risultati hanno mostrato che C_{max}, AUC e tassi di clearance erano comparabili con quelli osservati nei pazienti adulti trattati con 150 mg di irbesartan al giorno. Un accumulo limitato di irbesartan (18%) nel plasma è stato osservato dopo monosomministrazione giornaliera ripetuta.

Compromissione della funzionalità renale: nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o emodializzati, i parametri farmacocinetici di irbesartan non risultano significativamente alterati. L'irbesartan non viene rimosso mediante emodialisi.

Compromissione della funzionalità epatica: nei pazienti con cirrosi di grado lieve o moderato, i parametri farmacocinetici di irbesartan non risultano significativamente alterati.
Non sono stati effettuati studi in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Non sono state riportate evidenze di tossicità anomala sistemica o di organo bersaglio alla dosi clinicamente appropriate. In studi preclinici di sicurezza, elevate dosi di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nel ratto e ≥ 100 mg/kg/die nel macaco) hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate (≥ 500 mg/kg/die) modificazioni degenerative nel rene (come nefrite interstiziale, distensione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) sono state indotte dall'irbesartan nel ratto e nel macaco, considerate secondarie agli effetti ipotensivi del medicinale, che hanno comportato una diminuzione della perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (nel ratto a dosi ≥ 90 mg/kg/die, nel macaco a dosi ≥ 10 mg/kg/die). Tutte queste variazioni sono state considerate conseguenti all'azione farmacologica dell'irbesartan. Alle dosi terapeutiche di irbesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere alcuna rilevanza.

Non sono stati osservati effetti mutageni, clastogeni o cancerogeni.

La fertilità e la prestazione riproduttiva non sono risultate alterate in studi condotti nel ratto maschio e femmina anche a dosi orali di

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

irbesartan in grado di causare una certa tossicità parentale (da 50 a 650 mg/kg/die), inclusa mortalità alla dose più elevata. Non sono stati osservati effetti significativi sul numero di corpi lutei, impianti o feti vivi. Irbesartan non ha influenzato la sopravvivenza, lo sviluppo o la riproduzione della prole. Gli studi sugli animali indicano che l'irbesartan radiomarcato viene rinvenuto nei feti di ratto e coniglio. Nel ratto si è osservato che l'irbesartan viene escreto nel latte.

Gli studi sugli animali con irbesartan hanno mostrato effetti tossici transitori nei feti di ratto (dilatazione della pelvi renale, idrouretere o edema sottocutaneo), che si sono risolti dopo la nascita. Nel coniglio è stato osservato aborto o riassorbimento precoce dell'embrione a dosi associate a significativa tossicità materna, incluso il decesso. Non sono stati osservati effetti teratogeni nel ratto o nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Cellulosa microcristallina
Calcio carmellosa
Povidone (Kollidon 30)
Silice colloidale anidra
Calcio stearato

Rivestimento
Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)

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 per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Irbesartan Bluefish 75 mg compresse rivestite con film
Blister in PVC/PVDC/Alluminio in confezioni da 28 compresse rivestite

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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 film.
Blister in PVC/PE/PVDC/Alluminio in confezioni da 28 compresse rivestite con film.

Irbesartan Bluefish 150 mg compresse rivestite con film
Blister in PVC/PVDC/Alluminio in confezioni da 28 compresse rivestite con film.
Blister in PVC/PE/PVDC/Alluminio in confezioni da 28 compresse rivestite con film.

Irbesartan Bluefish 300 mg compresse rivestite con film
Blister in PVC/PVDC/Alluminio in confezioni da 28 compresse rivestite con film.
Blister in PVC/PE/PVDC/Alluminio in confezioni da 28 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni speciali 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

Bluefish Pharmaceuticals AB
Torsgatan 11
111 23 Stoccolma
Svezia

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

041554015 - 75 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister PVC/PVDC/Alu
041554027 - 75 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Alu
041554039 - 150 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister PVC/PVDC/Alu
041554041 - 150 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Alu
041554054 - 300 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister PVC/PVDC/Alu
041554066 - 300 mg compresse rivestite con film – 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Alu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30/05/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

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).