

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan e Idroclorotiazide Aurobindo 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Irbesartan e Idroclorotiazide Aurobindo 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Irbesartan e Idroclorotiazide Aurobindo 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

150 mg/12,5 mg

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

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 131,85 mg di lattosio monoidrato.

300 mg/12,5 mg

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

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 276,20 mg di lattosio monoidrato.

300 mg/25 mg

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 256,50 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

150 mg/ 12,5 mg

Compresse rivestite con film, color pesca, biconvesse, di forma ovale con inciso "H 35" su un lato e lisce sull'altro lato. La dimensione è 14 mm x 7,6 mm.

300 mg/12,5 mg

Compresse rivestite con film, color pesca, biconvesse, di forma ovale con inciso "H 36" su un lato e lisce sull'altro lato. La dimensione è 17,7 mm x 9,6 mm.

300 mg/25 mg

Compresse rivestite con film, di colore rosa, biconvesse, di forma ovale con inciso "H 37" su un lato e lisce sull'altro lato. La dimensione è 17,7 mm x 9,6 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Irbesartan e Idroclorotiazide può essere preso una volta al giorno, con o senza cibo.

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

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

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

Dosaggi maggiori di 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide una volta al giorno non sono raccomandati. Quando necessario Irbesartan e Idroclorotiazide può essere somministrato con un altro medicinale antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Popolazioni speciali

Compromissione renale: per la presenza del componente idroclorotiazide, Irbesartan e Idroclorotiazide non è raccomandato in pazienti con disfunzione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti posologici in quei pazienti con compromissione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione epatica: Irbesartan e Idroclorotiazide non è indicato nei soggetti con una compromissione epatica grave. I tiazidici devono essere

usati con cautela nei pazienti con funzionalità epatica compromessa. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Irbesartan e Idroclorotiazide nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti anziani: nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Irbesartan e Idroclorotiazide.

Popolazione pediatrica: l'uso di Irbesartan e Idroclorotiazide non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti, poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altre sostanze derivate della sulfonamide (l'idroclorotiazide è un derivato della sulfonamide)
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia
- Compromissione epatica grave, cirrosi biliare e colestasi
- L'uso concomitante di Irbesartan e Idroclorotiazide Aurobindo con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione - Pazienti ipovolemici: in pazienti ipertesi senza altri fattori di rischio per l'ipotensione, Irbesartan e Idroclorotiazide è stato raramente associato ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o con iposodiemia a causa di una intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Irbesartan e Idroclorotiazide.

Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con mono-rene funzionante trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Irbesartan e Idroclorotiazide, un effetto simile è prevedibile.

Compromissione renale e trapianto renale: quando Irbesartan e Idroclorotiazide viene usato in pazienti con compromissione renale si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina

e acido urico. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di Irbesartan e Idroclorotiazide a pazienti con trapianto renale recente. Irbesartan e Idroclorotiazide non deve essere usato in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con funzionalità renale compromessa si può riscontrare presenza di urea nel sangue indotta dai tiazidici. Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min. Tuttavia nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min, ma < 60 ml/min) questa associazione a dosaggio fisso deve essere somministrata con cautela.

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

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

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Compromissione epatica: i tiazidici devono essere usati con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattie epatiche progressive, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non esiste esperienza clinica sull'uso di Irbesartan e Idroclorotiazide nei pazienti con compromissione epatica.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

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

Effetti metabolici ed endocrini: la terapia con tiazidici può compromettere la tolleranza al glucosio. In pazienti diabetici può rendersi necessario un adattamento delle dosi di insulina o dei farmaci ipoglicemizzanti orali. Durante la terapia con i tiazidici può manifestarsi un diabete mellito latente.

Incrementi nei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati all'uso dei diuretici tiazidici; comunque, alla dose di 12,5 mg presente in Irbesartan e Idroclorotiazide, sono stati segnalati effetti minimi o nulli. In alcuni pazienti in terapia con i tiazidici si possono verificare casi di

iperuricemia o crisi di gotta.

Squilibrio elettrolitico: come per tutti i pazienti in terapia diuretica, si deve effettuare un controllo periodico, ad intervalli adeguati, degli elettroliti sierici. I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono indurre uno squilibrio idro-elettrolitico (ipopotassiemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica). Sintomi di allarme per uno squilibrio idro-elettrolitico sono: secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito.

Sebbene si possa verificare ipopotassiemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipopotassiemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, in pazienti con intensa diuresi, in pazienti che ricevano un insufficiente apporto orale di elettroliti e in pazienti in concomitante terapia con corticosteroidi o ACTH. Di contro, per la presenza del componente irbesartan in Irbesartan e Idroclorotiazide può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione renale e/o scompenso cardiaco, e diabete mellito.

Si raccomanda un adeguato controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio. I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti salini contenenti potassio devono essere somministrati con cautela in concomitanza con Irbesartan e Idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.5).

Non vi è evidenza che irbesartan riduca o prevenga l'iposodiemia indotta da diuretici. L'ipocloremia che si può verificare è generalmente di lieve entità e non richiede alcun trattamento.

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

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

Litio: l'associazione di litio con Irbesartan e Idroclorotiazide non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Test Anti-doping: l'idroclorotiazide contenuto in questo medicinale può produrre un risultato analitico positive in un test anti-doping .

Avvertenze generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, che interferiscono con tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale

acuta. Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto miocardico o ictus. Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide si possono manifestare in pazienti con o senza precedente storia di allergie o asma bronchiale; tuttavia, nei primi, tali reazioni sono più probabili. Con l'uso dei diuretici tiazidici è stata segnalata esacerbazione o insorgenza del lupus eritematoso sistemico. Con l'uso di diuretici tiazidici sono stati segnalati casi di reazioni da fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si verifica una reazione da fotosensibilità, si raccomanda di interrompere la terapia. Se si ritiene necessario una risomministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o a quelli UVA artificiali.

Gravidanza: la terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA) 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 AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Miopia acuta e glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso: farmaci sulfamidici o derivati di farmaci sulfamidici possono causare reazioni idiosincratice, che portano a miopia transiente e glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso. Sebbene l'idroclorotiazide sia una sulfamide, sono stati riportati solo pochi casi isolati di glaucoma ad angolo chiuso per uso di idroclorotiazide. Sintomi includono attacco acuto di diminuzione della visione o dolore oculare e tipicamente avvengono dalle ore alle settimane dopo l'inizio dell'assunzione del farmaco. Un glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può provocare una perdita permanente della vista. Il trattamento primario è smettere l'assunzione del farmaco il più rapidamente possibile. Un'immediato trattamento medico o chirurgico potrebbe essere necessario da considerare se la pressione intraoculare rimane non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso potrebbero essere inclusi in una storia clinica di allergie alle penicilline e sulfamidici (vedere paragrafo 4.8).

Cancro della pelle non melanoma

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

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo,

occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

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

Altri antipertensivi: L'effetto antipertensivo di Irbesartan e Idroclorotiazide può aumentare con l'uso concomitante di altri antipertensivi. Irbesartan ed idroclorotiazide (a dosaggi fino a 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide) sono stati somministrati con sicurezza con altri antipertensivi, compresi calcio-antagonisti e bloccanti beta-adrenergici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può determinare ipovolemia e, se questa non viene corretta prima, può comportare il rischio di ipotensione all'inizio della terapia con irbesartan con o senza diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Medicinali che influenzano i livelli di potassio: la deplezione di potassio determinata da idroclorotiazide è attenuata dall'effetto di risparmio del potassio indotto da irbesartan. Tuttavia, ci si attende che questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico sia potenziato da altri medicinali che inducono una perdita di potassio e ipopotassiemia (altri potassiuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica). Di contro, in base all'esperienza con altri medicinali che riducono l'attività del sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei diuretici risparmiatori di

potassio, dei supplementi di potassio, dei sostituti salini che contengono potassio o di altri medicinali in grado di aumentare i livelli sierici di potassio (es. eparina sodica) può causare incrementi della potassiemia. Si raccomanda un controllo adeguato del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati da alterazioni della potassiemia: quando Irbesartan e Idroclorotiazide è somministrato in associazione con altri medicinali influenzabili da alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

Medicinali antinfiammatori non-steroidi: Quando gli antagonisti dell'angiotensina-II sono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (cioè inibitori selettivi COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e farmaci antinfiammatori non steroidei non selettivi), si può verificare attenuazione dell'effetto antipertensivo. Come con gli ACE-Inibitori, l'uso simultaneo di antagonisti dell'angiotensina-II e di farmaci antinfiammatori non steroidei può portare ad un maggiore rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico particolarmente in pazienti con preesistente funzionalità renale ridotta. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e dopo l'inizio della terapia combinata si deve considerare il monitoraggio della funzione renale, da effettuare periodicamente in seguito.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: negli studi clinici, la farmacocinetica dell'irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato da CYP2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronizzazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin, un medicinale metabolizzato del CYP2C9. Gli effetti degli induttori CYP2C9, come la rifampicina, sulla farmacocinetica dell'irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide: quando somministrati in concomitanza, i seguenti farmaci possono interagire con i diuretici tiazidici:

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

Medicinali antidiabetici (antidiabetici orali e insuline): può essere richiesto un aggiustamento posologico dell'antidiabetico (vedere paragrafo 4.4);

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

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

Glicosidi digitalici: l'ipopotassiemia o l'ipomagnesiemia indotta dai tiazidici favoriscono la comparsa di aritmie cardiache da digitale (vedere paragrafo 4.4);

Farmaci antinfiammatori non steroidei: in alcuni pazienti la somministrazione di un farmaco antinfiammatorio non steroideo può ridurre gli effetti diuretici, natriuretici e antipertensivi dei diuretici tiazidici;

Amine pressorie (es. noradrenalina): l'effetto delle amine pressorie può essere diminuito, ma non tanto da precluderne l'uso;

Rilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (es. tubocurarina): l'effetto dei rilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti può essere potenziato dall'idroclorotiazide;

Medicinali antigottosi: può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antigottosi visto che l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Un aumento nel dosaggio di probenecid o sulfipirazione può essere necessario. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo;

Sali di calcio: i diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della ridotta escrezione. Se è necessario somministrare supplementi di calcio o medicinali risparmiatori di calcio (es. terapia con vitamina D), la calcemia deve essere controllata ed il dosaggio di calcio modificato di conseguenza;

Carbamazepina: l'uso concomitante di carbamazepina e idroclorotiazide è stato associato al rischio di iposodiemia sintomatica. Durante l'uso concomitante devono essere monitorati gli elettroliti. Se possibile, si deve ricorrere ad un'altra classe di diuretici;

Altre interazioni: i tiazidici possono aumentare l'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido. I farmaci anticolinergici (es. atropina, beperiden) possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico attraverso una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento gastrico. I tiazidici possono aumentare il rischio di effetti indesiderati da amantidina. I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici (es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare il loro effetto mielodepressivo.

4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza:

Antagonisti dei Recettori dell'Angiotensina II (AIIRA):

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 ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA durante la gravidanza devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi su animali da laboratorio sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza, eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

Dato che Irbesartan e Idroclorotiazide Aurobindo contiene idroclorotiazide, non se ne raccomanda l'uso durante il primo trimestre di gravidanza.

Dovrebbe essere considerato il passaggio ad un appropriato trattamento alternativo prima di pianificare una gravidanza.

Allattamento:

Antagonisti dei Recettori dell'Angiotensina II (AIIRA):

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Irbesartan e Idroclorotiazide durante l'allattamento, Irbesartan e Idroclorotiazide 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.

I dati disponibili di farmacodinamica/tossicologici nei ratti hanno mostrato escrezione di irbesartan o dei suoi metaboliti nel latte (per dettagli vedere 5.3).

Idroclorotiazide

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

Fertilità:

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che Irbesartan e Idroclorotiazide influenzino tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che occasionalmente durante il trattamento dell'ipertensione possono verificarsi capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Associazione di Irbesartan e Idroclorotiazide: su 898 pazienti ipertesi trattati con varie dosi di irbesartan/idroclorotiazide (intervallo: da 37,5 mg/6,25 mg a 300 mg/25 mg) in studi controllati con placebo, il 29,5% dei pazienti hanno manifestato reazioni avverse. Le reazioni avverse al farmaco più comunemente segnalate sono state capogiri (5,6%), affaticamento (4,9%), nausea/vomito (1,8%) e minzione anormale (1,4%). Inoltre, negli studi clinici sono stati comunemente osservati aumenti dell'azoto ureico ematico (iperazotemia) (2,3%), della creatinina (1,7%) e della creatinina (1,1%).

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

La frequenza delle reazioni avverse sottoriportate si definisce in base alla seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: reazioni avverse negli studi clinici controllati con placebo e da segnalazioni spontanee.

<i>Esami diagnostici:</i>	Comune:	aumento dell'azoto ureico ematico (iperazotemia), della creatinina e della creatinichinasi
	Non comune:	diminuzione dei livelli sierici di potassio e di sodio
<i>Patologie cardiache:</i>	Non comune:	sincope, ipotensione, tachicardia, edema
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Comune:	capogiri
	Non comune:	capogiro ortostatico
	Non nota:	cefalea
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	Non nota:	tinnito
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Non nota:	tosse
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune:	nausea/vomito
	Non comune:	diarrea
	Non nota:	dispesia, disgeusia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Comune:	minzione anormale
	Non nota:	compromissione della funzione renale, inclusi casi isolati di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Non comune:	gonfiore delle estremità
	Non nota:	artralgia, mialgia
<i>Disturbi del metabolismo e</i>	Non nota:	iperpotassiemia

<i>nutrizione:</i>		
<i>Patologie vascolari:</i>	Non comune:	vampate
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Comune:	affaticamento
<i>Patologie del sistema immunitario</i>	Non nota:	casi di reazioni di ipersensibilità come angioedema, eruzione cutanea, orticaria
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Non comune:	ittero
	Non nota	epatite, disfunzione epatica
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:</i>	Non comune:	disfunzioni sessuali, cambiamenti nella libido

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti: in aggiunta alle reazioni avverse descritte sopra per l'associazione, altre reazioni avverse segnalate precedentemente con uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse con Irbesartan e Idroclorotiazide. Nelle tabelle 2 e 3 che seguono sono elencate le reazioni avverse segnalate con i singoli componenti di Irbesartan e Idroclorotiazide .

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

<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non comune:	dolore toracico
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non nota:	trombocitopenia

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

<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>	Non nota:	cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
<i>Esami diagnostici</i>	Non nota:	squilibrio elettrolitico (comprese ipopotassiemia e iponatremia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei

		trigliceridi
<i>Patologie cardiache</i>	Non nota:	aritmie cardiache
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non nota:	anemia aplastica, mielodepressione, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Non nota:	vertigini, parestesie, stordimento, agitazione
<i>Patologie dell'occhio</i>	Non nota:	visione offuscata transitoria, xantopsia, miopia acuta e glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Non nota:	difficoltà respiratoria (inclusa polmonite ed edema polmonare)
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Non nota:	pancreatite, anoressia, diarrea, stipsi, irritazione gastrica, scialoadenite, perdita dell'appetito
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Non nota:	nefrite interstiziale, disfunzione renale
<i>Patologie della cute e del tessuto connettivo</i>	Non nota:	reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica, angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanee), reazioni cutanee simil-lupus eritematoso, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo, reazioni di fotosensibilità, eruzione cutanea, orticaria
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non nota:	debolezza, spasmi muscolari
<i>Patologie vascolari</i>	Non nota:	ipotensione posturale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non nota:	febbre
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non nota:	ittero (ittero colestatico intraepatico)

<i>Patologie psichiche</i>	Non nota:	depressione, disturbi del sonno
----------------------------	-----------	---------------------------------

Le reazioni avverse dose-dipendenti dell'idroclorotiazide (soprattutto disordini elettrolitici) possono aumentare con l'incremento graduale del suo dosaggio.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Irbesartan e Idroclorotiazide. Il paziente deve essere attentamente monitorato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione dell'emesis e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utile il carbone attivo. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere frequentemente controllati. Se sopraggiunge ipotensione il paziente deve essere posto in posizione supina e prontamente reintegrato con sali e liquidi.

Le più probabili manifestazioni da sovradosaggio di irbesartan sono ipotensione e tachicardia; può verificarsi anche bradicardia.

Il sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia, iposodiemia) e disidratazione conseguente a diuresi eccessiva. I principali segni e sintomi da sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi digitalici o di alcuni medicinali anti-aritmici.

Irbesartan non è dializzabile. La quantità di idroclorotiazide che viene rimossa per emodialisi non è nota.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Irbesartan e Idroclorotiazide è un'associazione di un antagonista dei recettori dell'angiotensina-II, l'irbesartan, e un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi determina un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in misura maggiore rispetto ai singoli componenti.

L'irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina-II (sottotipo AT1), attivo per somministrazione orale. Ci si attende che il farmaco blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT1, e ciò indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT1) provoca un aumento dei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. In pazienti non a rischio di squilibrio elettrolitico (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) la potassiemia non viene sostanzialmente modificata da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. L'irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo tramite il quale i diuretici tiazidici esplicano i loro effetti antipertensivi non è completamente noto. I tiazidici agiscono sui meccanismi del riassorbimento degli elettroliti a livello di tubuli renali, aumentando in modo diretto l'escrezione di sodio e cloruro in quantità all'incirca equivalenti. L'azione diuretica di idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, e aumenta la secrezione di aldosterone, con il conseguente aumento di perdita di potassio e bicarbonato urinari e diminuzione del potassio sierico. Presumibilmente bloccando il sistema renina-angiotensina-aldosterone, la somministrazione concomitante di irbesartan tende a correggere la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con idroclorotiazide, la diuresi ha inizio entro 2 ore, il picco dell'effetto si presenta alla quarta ora circa, mentre l'effetto dura 6-12 ore circa.

All'interno dell'intervallo di dosaggio terapeutico, l'associazione di idroclorotiazide e irbesartan determina una riduzione additiva dose-dipendente della pressione arteriosa. L'aggiunta di 12,5 mg di idroclorotiazide a 300 mg di irbesartan in una volta al giorno in pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan 300 mg in monoterapia ha determinato una ulteriore riduzione di 6,1 mmHg della pressione arteriosa diastolica di valle (24 ore dopo la somministrazione) corretta rispetto al placebo. L'associazione di irbesartan 300 mg e idroclorotiazide 12,5 mg determina una riduzione complessiva della pressione arteriosa sistolica/diastolica, corretta rispetto al placebo, fino a 13,6/11,5 mmHg.

Da dati clinici limitati (7 su 22 pazienti) emerge che i pazienti non controllati con la combinazione 300 mg/12,5 mg possono rispondere

quando il dosaggio viene aumentato a 300 mg/25 mg. In questi pazienti è stato osservato un effetto ipotensivo superiore sia sulla pressione arteriosa sistolica (PAS) che sulla pressione arteriosa diastolica (PAD) (rispettivamente 13,3 e 8,3 mmHg).

In pazienti con ipertensione da lieve a moderata la somministrazione di 150 mg irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide una volta al giorno ha prodotto una riduzione media di 12,9/6,9 mmHg nella pressione arteriosa sistolica/diastolica di valle (24 ore dopo la somministrazione) corretta rispetto al placebo. Il picco antipertensivo viene raggiunto dopo 3-6 ore. Il monitoraggio continuo della pressione arteriosa evidenzia che l'associazione 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide una volta al giorno produce una riduzione consistente dei valori pressori nell'arco delle 24 ore, con una riduzione media sistolica/diastolica, corretta rispetto al placebo, nelle 24 ore di 15,8/10,0 mmHg. Misurato con monitoraggio continuo nelle 24 ore l'effetto valle/picco di Irbesartan e Idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg è stato del 100 %. Misurato col bracciale durante visita ambulatoriale l'effetto valle/picco è stato rispettivamente del 68 % per Irbesartan e Idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg e del 76% per Irbesartan e Idroclorotiazide 300 mg/12,5 mg. Questi effetti sono stati osservati durante le 24 ore senza eccessivo abbassamento della pressione arteriosa al picco e sono coerenti con un abbassamento sicuro ed efficace della pressione sanguigna ottenuto con un intervallo di dosaggio di una volta al giorno.

In pazienti non sufficientemente controllati con 25 mg di idroclorotiazide in monoterapia, l'aggiunta di irbesartan ha prodotto un'ulteriore riduzione media nei valori sistolici/diastolici, corretti rispetto al placebo, di 11,1/7,2 mmHg.

L'effetto antipertensivo di irbesartan in associazione con idroclorotiazide si manifesta dopo la prima dose ed è evidente entro 1-2 settimane, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 6-8 settimane. Negli studi di follow-up a lungo termine, l'effetto di irbesartan e idroclorotiazide si mantenevano per più di un anno. Sebbene non specificatamente studiato con Irbesartan e Idroclorotiazide l'ipertensione rebound non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

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

L'efficacia di Irbesartan e Idroclorotiazide non è influenzata dall'età o dal sesso. Come avviene con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti neri ipertesi rispondono notevolmente meno ad irbesartan in monoterapia. Quando irbesartan viene somministrato insieme a basse dosi di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva nei pazienti neri si approssima a quella dei pazienti non neri.

L'efficacia e la sicurezza di Irbesartan e Idroclorotiazide come terapia

iniziale per l'ipertensione grave (definita come SeDBP \geq 110 mmHg) è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, con controllo attivo, di 8 settimane e a bracci paralleli. Un totale di 697 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2 a 1 a ricevere Irbesartan e Idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg o irbesartan 150 mg; tali dosaggi sono stati sistematicamente aumentati (prima di determinare la risposta alla dose minore) dopo una settimana a Irbesartan e Idroclorotiazide 300 mg/25 mg o irbesartan 300 mg, rispettivamente.

Lo studio ha reclutato 58 % pazienti di sesso maschile. L'età media dei pazienti era di 52,5 anni, il 13 % era \geq 65 anni di età e solo il 2 % era \geq 75 anni di età. Il dodici per cento (12 %) dei pazienti era diabetico, il 34 % era iperlipidemico e la patologia cardiovascolare più frequente era l'angina pectoris stabile presente nel 3,5 % dei soggetti studiati.

L'obiettivo primario di questo studio era confrontare la percentuale di pazienti in cui la SeDBP raggiungeva il controllo (SeDBP $<$ 90 mmHg) dopo 5 settimane di trattamento. Nel quarantasette per cento (47,2 %) dei pazienti in terapia di associazione si raggiungeva una SeDBP di valle $<$ 90 mmHg rispetto al 33,2 % dei pazienti del gruppo irbesartan ($p = 0,0005$). La pressione media di base era approssimativamente di 172/113 mmHg in ciascun gruppo di trattamento e si verificava una riduzione dell'SeSBP/SeDBP a 5 settimane di 30,8/24,0 mmHg e 21,1/19,3 mmHg rispettivamente per il gruppo Irbesartan e Idroclorotiazide e irbesartan in monoterapia ($p < 0,0001$).

Il tipo e l'incidenza degli effetti avversi segnalati per i pazienti trattati con la terapia di associazione era simile al profilo degli eventi avversi per i pazienti in monoterapia. Durante le 8 settimane di trattamento, non sono stati segnalati casi di sincope in alcuno dei gruppi trattati. Si sono verificati 0,6 % e 0 % di casi di ipotensione e 2,8 % e 3,1 % casi di capogiro come eventi avversi segnalati nel gruppo di pazienti in terapia di associazione e in monoterapia, rispettivamente.

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 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.

Cancro cutaneo non melanoma

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e irbesartan non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica dei medicinali stessi.

Irbesartan e idroclorotiazide sono attivi per via orale e non richiedono biotrasformazione per essere attivi. Dopo somministrazione orale di Irbesartan e Idroclorotiazide la biodisponibilità orale assoluta è rispettivamente del 60-80 % per l'irbesartan e 50-80 % per l'idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità di Irbesartan e Idroclorotiazide. Il picco della concentrazione plasmatica viene raggiunto dopo 1,5-2 ore dalla somministrazione orale per l'irbesartan e dopo 1-2,5 ore per l'idroclorotiazide.

Il legame proteico di irbesartan è approssimativamente pari al 96 % con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione dell'irbesartan è di 53-93 litri. Il legame proteico nel plasma per l'idroclorotiazide è del 68 %, con volume di distribuzione apparente di 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10-600 mg, mostra una

farmacocinetica lineare e proporzionale al dosaggio. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg; il meccanismo con cui ciò si determina risulta sconosciuto. La clearance corporea totale e quella renale sono rispettivamente di 157-176 e 3,0-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale di irbesartan è di 11-15 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 3 giorni dall'inizio del regime di dosaggio di una volta al giorno. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20 %) viene osservato nel plasma dopo ripetute somministrazioni di una volta al giorno. In uno studio sono state osservate concentrazioni plasmatiche leggermente superiori di irbesartan nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita né nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono risultati leggermente superiori anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio. L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5 e 15 ore.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ¹⁴C, una quota pari a 80-85 % della radioattività plasmatica circolante è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glucurono-coniugazione. Il principale metabolita circolante (approssimativamente 6 %) è l'irbesartan glucuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene principalmente ossidato tramite l'enzima del citocromo P450 CYP2C9; l'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile. L'irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che per via renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan ¹⁴C, il 20 % della radioattività può essere rinvenuto nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2 % della dose assunta viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato. L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma viene eliminata rapidamente per via renale. Almeno il 61 % della dose orale viene eliminata immodificata nelle 24 ore. L'idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, ed è escreta nel latte materno.

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

Compromissione epatica: in soggetti con cirrosi di grado da lieve a moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Irbesartan e Idroclorotiazide: la potenziale tossicità dell'associazione Irbesartan e Idroclorotiazide dopo somministrazione orale è stata valutata in ratti e macachi in studi fino a 6 mesi. Non ci sono state osservazioni tossicologiche di rilevanza per l'uso terapeutico umano. Le seguenti modificazioni, osservate in ratti e in macachi trattati con l'associazione Irbesartan e Idroclorotiazide a 10/10 e a 90/90 mg/kg/die, sono state anche osservate con uno dei due medicinali in monoterapia e/o erano secondarie a diminuzioni della pressione arteriosa (non sono state osservate interazioni tossicologiche significative):

- modificazioni renali, caratterizzate da lievi aumenti dell'uricemia e della creatininemia, e da iperplasia/ipertrofia dell'apparato juxtaglomerulare, che sono una conseguenza diretta dell'interazione di irbesartan col sistema renina-angiotensina;
- lievi diminuzioni dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito);
- discolorazioni gastriche, ulcere e necrosi focali della mucosa gastrica sono state osservate in pochi ratti in uno studio di tossicità a 6 mesi con irbesartan somministrato alla dose di 90 mg/kg/die, idroclorotiazide 90 mg/kg/die e Irbesartan e Idroclorotiazide 10/10 mg/kg/die. Queste lesioni non sono state osservate nei macachi;
- diminuzioni della potassiemia dovute all'idroclorotiazide e parzialmente prevenute quando questa era somministrata insieme con irbesartan.

La maggior parte degli effetti sopra riportati sembra sia dovuta all'attività farmacologica di irbesartan (blocco dell'inibizione del rilascio di renina indotto dall'angiotensina-II, con stimolazione delle cellule produttrici di renina) e si verifica anche con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Queste osservazioni sembrano non avere rilevanza sui dosaggi terapeutici di Irbesartan e Idroclorotiazide impiegati nell'uomo.

Nessun effetto teratogeno è stato osservato in ratti trattati con l'associazione di irbesartan e di idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna. Gli effetti dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati ancora valutati in studi sugli animali, dato che non si hanno evidenze di effetti sulla fertilità degli animali o dell'uomo né con l'irbesartan né con l'idroclorotiazide, quando somministrati da soli. Tuttavia, un altro antagonista dell'angiotensina-II ha influenzato i parametri di fertilità quando somministrato da solo, in studi sugli animali. Queste evidenze sono state osservate anche con dosi più basse di questo antagonista dell'angiotensina-II quando è stato somministrato insieme all'idroclorotiazide.

Non c'è evidenza di mutagenicità o clastogenicità con l'associazione Irbesartan e Idroclorotiazide. Il potenziale carcinogenico di irbesartan e idroclorotiazide in associazione non è stato valutato in studi sugli animali.

Irbesartan: a dosi clinicamente rilevanti non si riscontrano segni anormali di tossicità sistemica o d'organo bersaglio. In studi preclinici di sicurezza, alte dosi di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione di alcuni parametri eritrocitari

(eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate (≥ 500 mg/kg/die) sono stati indotti da irbesartan, nel ratto e nel macaco, alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina). Tali effetti vengono considerati secondari all'effetto ipotensivo del medicinale, che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (≥ 90 mg/kg/die nei ratti e ≥ 10 mg/kg/die nei macachi). Si considera che tutte queste alterazioni siano state indotte dall'azione farmacologica di irbesartan. L'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere rilevanza alle dosi terapeutiche di irbesartan utilizzate nell'uomo.

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato
sodio amido glicolato (tipo A)
povidone K30
silice colloidale anidra
talco
sodio stearil fumarato

Rivestimento

Compresse rivestite con film da 150 mg/12,5 mg e 300 mg/12,5 mg
lattosio monoidrato

ipromellosa (E464)
titanio diossido (E171)
macrogol 4000
ossidi di ferro giallo (E172)
ossidi di ferro rosso (E172)

Compresse rivestite con film da 300 mg/25 mg

ipromellosa (E464)
titanio diossido (E171)
macrogol 4000
ossidi di ferro rosso (E172)
ossidi di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono disponibili in confezioni blister in poliammide/alluminio/PVC/alluminio e in flaconi in HDPE bianco opaco con chiusura in polipropilene bianco opaco.

Dimensione delle confezioni:

Confezioni blister: 1, 14, 28, 30, 56, 90, 98, 100 e 500 compresse.

Confezioni in flacone: 30 e 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via San Giuseppe 102,
21047 Saronno (VA)
Italia

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

041243015 - "150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 1 compressa
in blister pa/al/pvc/al
041243027 - "150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14
compresse in blister pa/al/pvc/al
041243039 - "150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28
compresse in blister pa/al/pvc/al
041243041 - "150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30
compresse in blister pa/al/pvc/al
041243054 - "150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56
compresse in blister pa/al/pvc/al
041243066 - "150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90
compresse in blister pa/al/pvc/al
041243078 - "150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98
compresse in blister pa/al/pvc/al
041243080 - "150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100
compresse in blister pa/al/pvc/al
041243092 - "150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 500
compresse in blister pa/al/pvc/al
041243104 - "150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30
compresse in flacone HDPE
041243116 - "150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90
compresse in flacone HDPE
041243128 - "300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 1 compressa
in blister pa/al/pvc/al
041243130 - "300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14
compresse in blister pa/al/pvc/al
041243142 - "300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28
compresse in blister pa/al/pvc/al
041243155 - "300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30
compresse in blister pa/al/pvc/al
041243167 - "300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56
compresse in blister pa/al/pvc/al
041243179 - "300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90
compresse in blister pa/al/pvc/al
041243181 - "300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98
compresse in blister pa/al/pvc/al
041243193 - "300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100
compresse in blister pa/al/pvc/al
041243205 - "300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 500
compresse in blister pa/al/pvc/al
041243217 - "300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30
compresse in flacone HDPE
041243229 - "300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90
compresse in flacone HDPE
041243231 - "300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in
blister pa/al/pvc/al
041243243 - "300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse
in blister pa/al/pvc/al
041243256 - "300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse
in blister pa/al/pvc/al

041243268 - "300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse
in blister pa/al/pvc/al
041243270 - "300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 56 compresse
in blister pa/al/pvc/al
041243282 - "300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse
in blister pa/al/pvc/al
041243294 - "300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 98 compresse
in blister pa/al/pvc/al
041243306 - "300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse
in blister pa/al/pvc/al
041243318 - "300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 500 compresse
in blister pa/al/pvc/al
041243320 - "300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse
in flacone HDPE
041243332 - "300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse
in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

19/10/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO