RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IrbesartanAurobindo150 mg compresse IrbesartanAurobindo 300 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 150 mg di irbesartan. Ogni compressa contiene 300 mg di irbesartan.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

<u>IrbesartanAurobindo 150 mg compresse</u>

Compresse da bianche a quasi bianche, biconvesse, di forma ovale, non rivestite, con impresso "H 29" su un lato e lisce sull'altro lato.

IrbesartanAurobindo 300 mg compresse

Compresse da bianche a quasi bianche, biconvesse, di forma ovale, non rivestite, con impresso "H 30" su un lato e lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Irbesartan Aurobindo è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

È inoltre indicato per il trattamento della malattia renale nei pazienti adulti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 come parte di una terapia farmacologica antipertensiva(vedere i paragrafi 4.3. 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose abitualeraccomandata iniziale e di mantenimento è 150 mg una volta al giorno, con o senza cibo.IrbesartanAurobindoalla dose di 150 mg una volta al giorno fornisce generalmente un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore rispetto alla dose di 75 mg. Tuttavia, si può prendere in considerazione di iniziare la terapia con 75 mg, in particolare nei pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

Nei pazienti insufficientemente controllati con un dosaggio di 150 mg una volta al giorno, la dose di Irbesartan Aurobindopuò essere aumentata a 300 mg, oppure possono essere aggiunti altri farmaci antipertensivi. In particolare ,è stato dimostrato che l'aggiunta di un divretica come l'idra elevationi de la un effette edditiva con Irbesartan Aurobindo (vadere i paragrafi

diuretico, comel'idroclorotiazide, ha un effetto additivo con Irbesartan Aurobindo (vedere i paragrafi 4.3. 4.4, 4.5 e 5.1 e).

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, la terapia deve essere iniziata con 150 mg di irbesartanuna volta al giorno ed incrementata 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 IrbesartanAurobindonei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, si basa su studi nei quali irbesartan è stato impiegato in aggiunta ad altri farmaciantipertensivi, secondo necessità, per raggiungere la pressione arteriosa desiderata (vedere i paragrafi 4.3. 4.4, 4.5 e 5.1).

Popolazioni speciali

<u>Compromissione renale:</u>nei pazienti con danno renale non è necessaria alcuna variazione del dosaggio.Nei pazienti in emodialisi si deve prendere in considerazione una dose iniziale inferiore (75 mg) (vedere il paragrafo 4.4).

<u>Compromissione epatica:</u>nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è necessaria alcuna variazione del dosaggio. Non sono disponibili dati clinici relativi a pazienti con compromissione epatica grave.

<u>Anziani:</u>sebbene si debba prendere in considerazione di iniziare la terapia con 75 mg nei pazienti di età superiore ai 75 anni, variazioni di dosaggio non sono normalmente necessarie negli anziani.

<u>Popolazione pediatrica:</u>la sicurezza e l'efficacia di irbesartan nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non è stata stabilita. I dati attualmente disponibili vengono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non possono essere fatte raccomandazioni sulla posologia.

Modo di somministrazione:

Per uso orale

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

<u>Ipovolemia:</u>ipotensione sintomatica, in particolare dopo laprima dose, può manifestarsi in pazienti con deplezione di volume e/o sodio dovuta a intensa terapia diuretica,dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali condizioni devono essere corrette prima di somministrare IrbesartanAurobindo.

<u>Ipertensione renovascolare</u>: nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con stenosi dell'arteria con un unico rene funzionante trattati con farmaci che agiscono a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone vi è un rischio aumentato di grave ipotensione o di insufficienza renale. Sebbene ciò non sia documentato con Irbesartan, un effetto simile deve essere previsto con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II.

<u>Compromissione renale e trapianto renale:</u> si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici del potassio e della creatinina quando IrbesartanAurobindo viene usato nei pazienti con funzione renale compromessa. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di Irbesartan nei pazienti con trapianto renale recente.

<u>Pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e malattia renale:</u> in un'analisi effettuata nel corso di uno studio in pazienti con malattia renale avanzata, gli effetti di Irbesartan sugli eventi sia renali che cardiovascolari non erano uniformi in tutti i sottogruppi. In particolare, essi erano meno favorevoli nelle donne e nei soggetti non-bianchi (vedere il 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.

<u>Iperpotassiemia:</u>come con altri farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, nel corso del trattamento con IrbesartanAurobindopuò verificarsi iperpotassiemia, particolarmente in presenza di compromissione renale, proteinuria manifesta dovuta a malattia renale diabetica e/o insufficienza cardiaca. Nei pazienti a rischio si raccomanda di monitorare attentamente il potassio sierico (vedere il paragrafo 4.5).

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

Stenosi delle valvole aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: come con altri vasodilatatori, è richiesta una speciale attenzione nei pazienti con stenosi aortica o mitralica, o con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario normalmente non rispondono ai farmaci antipertensivi che agiscono inibendo il sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di Irbesartan Aurobindo non è raccomandato.

Avvertenze generali: nei pazienti il cui tono vascolare e la cui funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (per esempio, pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o con malattia renale sottostante, inclusa stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o con antagonisti dei recettori dell'angiotensina II attivi su tale sistema è stato associato a ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta. Come con qualsiasi altro farmaco antipertensivo, un calo eccessivo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica potrebbe portare a un infarto miocardico o ad un ictus.

Come osservato nel caso degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'Irbesartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sembrano essere meno efficaci nel far diminuire la pressione arteriosa nella popolazione nera rispetto a soggetti di altre popolazioni, probabilmente a causa della maggiore prevalenza di stati di bassa renina nella popolazione nera ipertesa (vedere il paragrafo 5.1).

Gravidanza: Non si deve iniziare il trattamento con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIRA) durante la gravidanza. A meno che non sia ritenuto essenziale proseguire la terapia con AIIRA, nelle pazienti che stanno pianificando una gravidanza si dovrebbe effettuare il passaggio a un trattamento con altri antipertensivi che hanno un comprovato profilo di sicurezza nell'uso in gravidanza. In caso di gravidanza accertata, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente, iniziando, se appropriato, una terapia alternativa (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6).

<u>Popolazione pediatrica</u>: l'Irbesartan è stato studiato nella popolazione pediatrica tra i 6 ed i 16 anni di età ma i dati attuali, in attesa che se ne rendano disponibili altri, non sono sufficienti a sostenere un'estensione del suo utilizzo nei bambini (vedere i paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

<u>Diuretici e altri farmaci antipertensivi:</u> altri farmaci antipertensivi possono potenziare gli effetti ipotensivi dell'irbesartan; IrbesartanAurobindo è stato comunque somministrato senza problemi assieme ad altri farmaci antipertensivi, quali beta-bloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici. All'inizio della terapia con IrbesartanAurobindo, un precedente trattamento con dosi elevate di diuretici può comportare una condizione di ipovolemia e il rischio di ipotensione (vedere il paragrafo 4.4).

Medicinali contenenti aliskireno ACE-inibitori: i dati deglistudi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del <u>sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) tramite</u> l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren è associato ad una più alta frequenza di eventi avversi come ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispettoall'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'utilizzo di altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, la co-somministrazione di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio o altri farmaci che possono aumentare la potassiemia (per esempio l'eparina), può determinare aumenti del potassio sierico e non è, pertanto, raccomandata (vedere il paragrafo 4.4).

<u>Litio:</u>durante la co-somministrazione di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. Con l'irbesartan, effetti simili sono ad oggi stati segnalati solo in casi molto rari. Pertanto, l'associazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso l'associazione fosse necessaria, si raccomanda di monitorare attentamente i livelli sierici di litio.

<u>Farmaci</u> antinfiammatori non steroidei: in caso di co-somministrazione di antagonisti dell'angiotensina II e farmaci antinfiammatori non steroidei (per esempio, inibitori selettivi di COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. Come con gli ACE-inibitori, l'uso contemporaneo di antagonisti dell'angiotensina II e di FANS può determinare un rischio aumentato di peggioramento della funzione renale, compresa possibile insufficienza renale acuta, e un aumento della potassiemia, in particolare in pazienti con modesta funzione renale pregressa. Tale associazione deve essere somministrata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere idratati adeguatamente e si deve valutare di controllare la funzione renale sia dopo l'inizio della terapia concomitante che periodicamente.

<u>Ulteriori informazioni sulle interazioni dell'irbesartan:</u> nell'ambito degli studi clinici, la farmacocinetica dell'irbesartan non è stata modificata dall'idroclorotiazide. L'irbesartan è principalmente metabolizzato dal CYP2C9 e in misura inferiore mediante glucuronizzazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative quando l'irbesartan era co-somministrato con il warfarin, un farmaco metabolizzato dal CYP2C9. Gli effetti degli induttori di CYP2C9, quali la rifampicina, sulla farmacocinetica dell'irbesartan non sono stati studiati. La farmacocinetica della digossina non era modificata dalla co-somministrazione dell'irbesartan.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

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

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità a seguito di esposizione ad ACE-inibitori nel corso del primo trimestre di gravidanza non è risultata essere conclusiva; tuttavia, non si può escludere che il rischio possa in parte aumentare. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati relativi al rischio con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIRA), rischi simili possono sussistere per questa classe di farmaci. A meno che non sia ritenuto essenziale proseguire la terapia con AIIRA, nelle pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve effettuare il passaggio a un trattamento con altri antipertensivi che hanno un comprovato profilo di sicurezza nell'uso in gravidanza. In caso di gravidanza accertata, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto al più presto, iniziando, se appropriato, una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione a una terapia con AIIRA nel corso del secondo e terzo trimestre causa fetotossicità (funzione renale ridotta, oligoidramnio, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia (vedere paragrafo 5.3).

Nel caso di esposizione agli AIIRA a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda di eseguire accertamenti ecografici della funzione renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto degli AIIRA devono essere monitorati attentamente in merito all'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento:

In mancanza di informazioni relative all'uso di irbesartan durante l'allattamento, Irbesartan Aurobindo non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio comprovati durante l'allattamento, in particolare in caso di allattamento di un neonato o di un nato prematuro.

Non è noto se nell'uomo irbesartan o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno.

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

Fertilità:

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

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

Non sono stati effettuati studi in merito agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In base alle sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che l'irbesartan influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari è da tener presente che, nel corso del trattamento, possono verificarsi capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati con placebo in pazienti ipertesi, l'incidenza globale degli effetti indesiderati nel gruppo con irbesartan (56,2%) non differiva da quella nel gruppo con placebo (56,5%). Le interruzioni della terapia, dovute ad un qualsiasi evento avverso clinico o di laboratorio, sono state meno frequenti per i pazienti trattati con irbesartan (3,3%) rispetto a quelli trattati con placebo (4,5%). L'incidenza degli effetti indesiderati era indipendente dalla dose (nell'intervallo della dose raccomandata), dal sesso, dall'età, dalla razza o dalla durata del trattamento.

Nei pazienti ipertesi diabetici con microalbuminuria e funzione renale normale, capogiri posturali ed ipotensione ortostatica sono stati segnalati nello 0,5% dei pazienti (cioè, non comune), con un'incidenza superiore rispetto al placebo.

La tabella seguente presenta le reazioni avverse al farmaco riportate in studi controllati con placebo nel corso dei quali irbesartan è stato somministrato a 1965 pazienti ipertesi. I termini contrassegnati da un asterisco (*) fanno riferimento a reazioni avverse riportate in >2% dei pazienti ipertesi diabetici con insufficienza renale cronica e proteinuria manifesta e in eccesso di placebo.

La frequenza degli effetti indesiderati elencati sotto è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, <1/10); non comune ($\geq 1/1000$, <1/100); raro ($\geq 1/10000$, <1/1000); molto raro (<1/10000), 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.

Sono inoltre elencate le reazioni avverse riferite successivamente nell'esperienza post-marketing. Queste reazioni avverse provengono da segnalazioni spontanee:

Patologie del sistema immunitario:

Non nota: reazioni di ipersensibilità, quali angioedema, eruzione cutanea, orticaria.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: iperpotassiemia

Patologie del sistema nervoso:

Comune: capogiri, capogiri posturali*

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: vampate di calore

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: tosse

Patologie gastrointestinali:

Comune: nausea/vomito

Non comune: diarrea, dispepsia/bruciore di stomaco

Non nota: disgeusia

Patologie epatobiliari:

Non comune: ittero

Non nota: epatite, funzione epatica alterata.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non nota: vasculiteleucocitoclastica.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: dolore muscolo scheletrico*

Non nota: artralgia, mialgia (in alcuni casi associata a livelli plasmatici aumentati di creatinchinasi),

crampi muscolari

Patologie renali e urinarie:

Non nota: funzione renale compromessa, compresi casi di compromissione renale in pazienti a

rischio (vedere il paragrafo 4.4)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzione sessuale

Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione:

Comune: affaticamento Non comune: dolore toracico

Esami diagnostici:

Molto comune: Iperpotassiemia* si verificava più frequentemente nei pazienti diabetici trattati con irbesartan che in quelli trattati con placebo. Nei pazienti ipertesi diabetici con microalbuminuria e funzione renale normale, iperpotassiemia (≥5,5 mEq/L) si verificava nel 29,4% dei pazienti nel gruppo con irbesartan 300 mg, e nel 22% dei pazienti nel gruppo con placebo. Nei pazienti ipertesi diabetici con insufficienza renale cronica e proteinuria manifesta, iperpotassiemia (≥ 5,5 mEq/L) si verificava nel 46,3% dei pazienti nel gruppo con irbesartan, e nel 26,3% dei pazienti nel gruppo con placebo.

Comune: nei pazienti trattati con irbesartan sono stati comunemente osservati (1,7%) aumenti significativi della creatinchinasi plasmatica. Nessuno di questi aumenti è stato associato ad eventi clinici identificabili a livello muscoloscheletrico. Una diminuzione nell'emoglobina*, clinicamente non significativa, è stata osservata nello 1,7% dei pazienti ipertesi con malattia renale diabetica avanzata trattati con irbesartan.

Popolazione pediatrica: in uno studio clinico randomizzato in 318 bambini e adolescenti ipertesi tra i 6 e i 16 anni di età, i seguenti effetti indesiderati correlati si sono verificati nella fase in doppio cieco di 3 settimane: cefalea (7,9%), ipotensione (2,2%), capogiri (1,9%), tosse (0,9%). Nel periodo in aperto di 26 settimane di questo studio clinico, le anomalie di laboratorio più frequentemente osservate sono state aumenti di creatinina (6,5%) e valori elevati di CK nel 2% dei bambini trattati.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazione 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 negli adulti esposti a dosi di fino a 900 mg al giorno per 8 settimane non ha evidenziato tossicità. Si ritiene che le manifestazioni più probabili del sovradosaggio siano ipotensione e tachicardia; anche la bradicardia può essere determinata dal sovradosaggio. Non sono disponibili informazioni specifiche relative al trattamento del sovradosaggio di irbesartan. Il paziente deve essere monitorato attentamente e il trattamento deve essere sia sintomatico che di supporto. Le misure suggerite includono l'induzione di emesi e/o la lavanda gastrica. Il carbone attivo può risultare utile nel trattamento del sovradosaggio. L'irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

5. PROPRIETÁ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, non associati. Codice ATC: C09CA04

Meccanismo d'azione: L'irbesartan è un antagonista potente e selettivo dei recettori dell'angiotensina II (tipo AT₁), attivo per somministrazione orale. Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina II mediati dai recettori di tipo AT₁, indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo nei confronti dei recettori (AT₁) dell'angiotensina II determina un aumento dei livelli plasmatici di renina e di angiotensina II e una diminuzione della concentrazione plasmatica di aldosterone. La potassiemia non viene significativamente modificata dall'irbesartan da solo alle dosi raccomandate. L'irbesartan non inibisce l'ACE (kininasi-II), un enzima che genera l'angiotensina II, oltre a catabolizzare la bradichinina in metaboliti attivi. Per esplicare la propria attività, l'irbesartan non richiede un'attivazione metabolica.

Efficacia clinica:

<u>Ipertensione</u>

L'irbesartan riduce la pressione arteriosa con una variazione minima della frequenza cardiaca. La diminuzione di pressione arteriosa è dose-dipendente per monosomministrazioni giornaliere, con una tendenza verso un plateau a dosi superiori ai 300 mg. Dosaggi di 150-300 mg una volta al giorno riducono la pressione arteriosa in posizione supina o seduta di valle (cioè, 24 ore dopo la somministrazione) mediamente di 8-13/5-8 mm Hg (sistolica/diastolica) in più rispetto al placebo.

Il picco della riduzione di pressione arteriosa viene raggiunto entro 3-6 ore dalla somministrazione e l'effetto di riduzione della pressione arteriosa perdura per almeno 24 ore. Ai dosaggi raccomandati, alla 24ª ora la riduzione della pressione arteriosa equivaleva al 60-70% delle corrispondenti risposte di picco diastolico e sistolico. Una monosomministrazione giornaliera di 150 mg ha prodotto risposte a valle e medie nelle 24 ore simili a quelle ottenute con la stessa dose totale suddivisa in due somministrazioni giornaliere.

L'effetto di diminuzione della pressione arteriosa di irbesartan si manifesta entro 1-2 settimane, l'effetto massimo verificandosi entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. Gli effetti antipertensivi sono mantenuti nella terapia a lungo termine. In seguito a sospensione del trattamento, la pressione arteriosa ritorna gradatamente ai valori basali. Non è stata osservata ipertensione da rebound.

Gli effetti di diminuzione della pressione arteriosa dell'irbesartan e dei diuretici tiazidici sono additivi. In pazienti non controllati adeguatamente con il solo irbesartan, l'aggiunta di un basso dosaggio di idroclorotiazide (12,5 mg) ad irbesartan in monosomministrazione giornaliera ha determinato un'ulteriore riduzione pressoria alla 24ª ora di 7-10/3-6 mm Hg (sistolica/diastolica), rispetto al placebo.

L'efficacia di irbesartan non è influenzata dall'età né dal sesso. Come nel caso di altri farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina, pazienti ipertesi di razza nera rispondono significativamente meno alla monoterapia con irbesartan. Quando l'irbesartan viene co-somministrato con un basso dosaggio di idroclorotiazide (per esempio, 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva in pazienti di razza nera si avvicina a quella dei pazienti caucasici.

Non vi è alcun effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinaria.

Popolazione pediatrica:

La riduzione della pressione arteriosa con dosaggi target titolati di irbesartan di 0,5 mg/kg (basso), 1,5 mg/kg (medio) e 4,5 mg/kg (elevato) è stata studiata per tre settimane in 318 bambini e adolescenti ipertesi o a rischio (diabetici, anamnesi familiare di ipertensione) dai 6 ai 16 anni di età. Al termine delle tre settimane, la riduzione media rispetto al basale della variabile di efficacia primaria, pressione arteriosa sistolica in posizione supina a valle (SeSBP), era 11,7 mmHg (dosaggio basso), 9,3 mmHg (dosaggio medio) e 13,2 mmHg (dosaggio elevato). Non si rilevava alcuna differenza significativa tra i dosaggi. La variazione media corretta della pressione arteriosa diastolica in posizione seduta a valle (SeDBP) era la seguente: 3,8 mmHg (dosaggio basso), 3,2 mmHg (dosaggio medio), 5,6 mmHg (dosaggio elevato). Nel corso di due ulteriori settimane in cui i pazienti erano nuovamente randomizzati per ricevere il farmaco o il placebo, i pazienti trattati con placebo evidenziavano degli aumenti di 2,4 e 2,0 mmHg nella SeSBP e nella SeDBP rispetto alle rispettive variazioni di +0,1 e -0,3 mmHg nei pazienti trattati con tutti i dosaggi di irbesartan (vedere il paragrafo 4.2).

<u>Ipertensione e diabete di tipo 2 con malattia renale</u>

Lo studio clinico "Irbesartan nella nefropatia diabetica" (IrbesartanDiabeticNephropathy Trial (IDNT)) dimostra che l'irbesartan rallenta il progredire della malattia renale nei pazienti con insufficienza renale cronica e proteinuria manifesta. IDNT era uno studio controllato in doppio cieco

di morbilità e mortalità che confrontava irbesartan, amlodipina e placebo. Gli effetti a lungo termine (media 2,6 anni) di irbesartan sul progredire della malattia renale e sulla mortalità per tutte le cause sono stati studiati in 1715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria ≥900 mg al giorno e creatinina sierica 1,0-3,0 mg/dl. I pazienti hanno ricevuto dosi titolate da 75 mg a una dose di mantenimento di 300 mg di IrbesartanAurobindo, da 2,5 mg a 10 mg di amlodipina, o placebo, secondo tolleranza. Ai pazienti di tutti i gruppi di trattamento sono stati tipicamente somministrati tra 2 e 4 agenti antipertensivi (per esempio, diuretici, beta-bloccanti, alfa-bloccanti) per raggiungere un obiettivo pressorio predefinito di ≤135/85 mmHg oppure una riduzione di 10 mmHgdella pressione arteriosa sistolica se il basale era > 160 mmHg. Sessanta percento (60%) dei pazienti del gruppo con placebo ha raggiunto la pressione arteriosa desiderata, paragonato a rispettivamente il 76% ed il 78% nei gruppi trattati con irbesartaneamlodipina.L'irbesartanha significativamente ridotto il rischio relativo dell'endpoint primario combinato di raddoppio della creatinina sierica, malattia renale allo stadio terminale (ESRD) o mortalità per tutte le cause. Circa il 33% dei pazienti nel gruppo con irbesartan ha raggiunto l'endpoint primario renale composito rispetto al 39% ed al 41% nei gruppi con placebo e amlodipina [20% di riduzione del rischio relativo rispetto al placebo (p = 0.024) e 23% di riduzione del rischio relativo rispetto ad amlodipina (p = 0,006)]. Analizzando le singole componenti dell'endpoint primario non sono stati osservati effetti sulla mortalità per tutte le cause, mentre sono state osservate una tendenza positiva nella riduzione della ESRD e una significativa riduzione nel raddoppio della creatinina sierica.

Sottogruppi basati su sesso, razza, età, durata del diabete, pressione arteriosa al basale, creatinina sierica e velocità di escrezione dell'albumina sono stati valutati in merito all'effetto del trattamento. Nei sottogruppi di sesso femminile e di razza nera, che rappresentavano rispettivamente il 32% e il 26% della popolazione totale dello studio, non si evidenziava alcun beneficio a livello renale, sebbene gli intervalli di confidenza non lo escludano. Per quanto riguarda l'endpoint secondario di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, non vi era alcuna differenza tra i tre gruppi nella popolazione totale, malgrado un'aumentata incidenza di infarto del miocardio non fatale nelle donne e una ridotta incidenza di infarto del miocardio non fatale nel gruppo irbesartan rispetto al placebo. Un'aumentata incidenza di infarto del miocardio non fatale e di ictus è stata osservata nelle donne nel gruppo di trattamento con irbesartan rispetto a quello con amlodipina, mentre nell'intera popolazione si riducevano i ricoveri ospedalieri dovuti ad insufficienza cardiaca. Non è stata comunque identificata un'appropriata spiegazione delle evidenze osservate nelle donne.

Lo studio "Effetti dell'irbesartan sulla microalbuminuria nei pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2" (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 DiabetesMellitus (IRMA 2)) dimostra che irbesartan 300 mg ritarda il progredire a proteinuria manifesta nei pazienti con microalbuminuria. IRMA 2 era uno studio di morbilità in doppio cieco controllato con placebo condotto in 590 pazienti con diabete di tipo 2, microalbuminuria (30-300 mg al giorno) e funzione renale normale (creatinina sierica ≤1,5 mg/dl negli uomini e < 1,1 mg/dl nelle donne). Lo studio ha valutato gli effetti a lungo termine (2 anni) diIrbesartanAurobindosul progredire a proteinuria clinica (manifesta) (velocità di escrezione urinaria dell'albumina (UAER)> 300 mg/die, ed un aumento di UAER di almeno il 30% dal basale). L'obiettivo pressorio predefinito era ≤135/85 mmHg. Ulteriori agenti antipertensivi (tranne ACE-inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II e calcio-antagonisti diidropiridinici) sono stati aggiunti al bisogno per aiutare a raggiungere la pressione arteriosa desiderata. Sebbene livelli di pressione arteriosa simili siano stati raggiunti in tutti i gruppi di trattamento, un numero minore di soggetti nel gruppo con irbesartan300 mg (5,2%) rispetto al placebo (14,9%) o nel gruppo con irbesartan 150 mg (9,7%) ha raggiunto l'endpoint di proteinuria manifesta, mostrando una riduzione del rischio relativo del 70% rispetto al placebo (p = 0,0004) per la dose più elevata. Nei primi tre mesi di trattamento non è stato osservato un concomitante miglioramento nella velocità di filtrazione glomerulare (GFR). Il rallentamento del progredire a proteinuria clinica si manifestava già dopo tre mesi e proseguiva nell'arco dei 2 anni. Regressione a normoalbuminuria (< 30 mg al giorno) è stata più frequente nel gruppo con irbesartan 300 mg (34%) che nel gruppo con placebo (21%).

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoingTelmisartan 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 NEPHROND 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 RenalDiseaseEndpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito a somministrazione orale, l'irbesartan è ben assorbito: studi di biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80%. La contemporanea assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità dell'irbesartan. Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 96%, con un trascurabile legame alle cellule ematiche. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri. In seguito a somministrazione orale o endovenosa di ¹⁴Cirbesartan, l'80-85% della radioattività plasmatica in circolo è attribuibile a irbesartan immodificato. L'irbesartan è metabolizzato per via epatica per mezzo della coniugazione glicuronica e ossidazione. Il principale metabolita circolante è l'irbesartanglicuronide (circa 6%). Studi *in vitro* indicano che l'irbesartan viene principalmente metabolizzato dall'enzima CYP2C9 del citocromo P450; l'isoenzima CYP3A4 ha effetti trascurabili.

Nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, l'irbesartan possiede una farmacocinetica lineare e proporzionale alla dose. A dosi superiori ai 600 mg (il doppio della dose massima raccomandata), è stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale, il cui meccanismo è sconosciuto. Le concentrazioni di picco plasmatiche sono raggiunte 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. La clearance corporea totale e quella renale sono rispettivamente di 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 sono raggiunte entro 3 giorni dall'inizio di un regime di dosaggio in monosomministrazione giornaliera. In seguito a monosomministrazioni giornaliere ripetute si osserva un limitato accumulo nel plasma di irbesartan (< 20%). In uno studio, concentrazioni di irbesartan un po' più alte sono state osservate nei pazienti ipertesi di sesso femminile. Non vi era comunque alcuna differenza nell'emivita e nell'accumulo di irbesartan. Nei pazienti di sesso femminile non è richiesta variazione del dosaggio. I valori di AUC e Cmax dell'irbesartan sono risultati essere un po' più alti nei soggetti anziani (≥65 anni) che nei soggetti giovani (18-40 anni). L'emivita terminale non era comunque significativamente alterata. Negli anziani non è richiesta variazione del dosaggio.

L'irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. In seguito a somministrazione orale o endovenosa di ¹⁴Cirbesartan, circa il 20% della radioattività è recuperato

nelle urine, il rimanente nelle feci. Meno del 2% della dose viene escreto nelle urine come irbesartan immodificato.

Popolazione pediatrica: La farmacocinetica dell'irbesartan è stata studiata in 23 bambini ipertesi in seguito alla somministrazione di singole e multiple dosi giornaliere di irbesartan (2 mg/kg) fino ad una dose giornaliera massima di 150 mg per quattro settimane. Di questi 23 bambini, 21 sono risultati essere valutabili rispetto agli adulti per quanto riguarda la farmacocinetica (dodici bambini di età superiore ai 12 anni, nove bambini tra i 6 ed i 12 anni). I risultati hanno mostrato che Cmax, AUC e i tassi di clearance erano paragonabili a quelli osservati in pazienti adulti che assumevano 150 mg di irbesartan al giorno. In seguito a monosomministrazioni giornaliere è stato osservato un limitato accumulo (18%) di irbesartan nel plasma.

<u>Compromissione renale</u>: in pazienti con compromissione renale o emodializzati, i parametri di farmacocinetica dell'irbesartan non risultano essere significativamente modificati. L'irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

<u>Compromissione epatica</u>: in pazienti con cirrosi da lieve a moderata, i parametri di farmacocinetica dell'irbesartan non risultano essere significativamente modificati.

Non sono stati effettuati studi nei pazienti con compromissione epatica grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non è stata rilevata evidenza di abnorme tossicità d'organo bersaglio o sistemica a dosi clinicamente rilevanti. In studi non clinici di sicurezza, dosi elevate di irbesartan (≥250 mg/kg/ al giorno nel ratto e ≥100 mg/kg al giorno nel macaco) hanno determinato una riduzione nei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito).

A dosi molto elevate (≥500 mg/kg al giorno) cambiamenti degenerativi nel rene (quali nefrite interstiziale, distensione tubulare, tubuli basofili, concentrazioni plasmatiche aumentate di urea e creatinina) sono stati indotti dall'irbesartannel ratto e nel macaco e sono ritenuti essere secondari all'effetto ipotensivo del farmaco che comporta una diminuita perfusione renale. L'irbesartan ha inoltre indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (nel ratto a ≥90 mg/kg al giorno, nel macaco a≥10 mg/kg al giorno). Si è ritenuto che tutti questi cambiamenti fossero provocati dall'azione farmacologica dell'irbesartan. Per dosaggi terapeutici di irbesartannell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari renali non sembra avere alcuna significatività.

Non è stata rilevata evidenza di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

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

Studi negli animali con irbesartan hanno evidenziato effetti tossici transitori (aumentata cavitazione della pelvi renale, idrouretere o edema sottocutaneo) nei feti di ratto, che regredivano dopo la nascita. Nel coniglio, sono stati osservati aborto o precoce riassorbimento a dosi che determinano una tossicità materna significativa, compresa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni né nel ratto né nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460) Calcio idrogeno fosfato diidrato Sodio amido glicolato (Tipo A) Ipromellosa (E464) Polisorbato 80 (E433) Talco (E553b) Silice colloidale anidra (E551) Sodio stearilfumarato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Irbesartan Aurobindo sono disponibili in blister trasparenti in PVC/PVdC/alluminio e in flaconi bianchi opachi in HDPE.

Confezioni:

Confezioni blister: 28 compresse.

Confezioni in flacone: 30 e 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AurobindoPharma (Italia) S.r.l.

Via S. Giuseppe 102

21047 Saronno (VA)

Italia

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

AIC n

042107019 - "150 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL

042107021 - "150 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE

042107033 - "150 mg compresse" 500 compresse in flacone HDPE

042107045 - "300 mg compresse" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL

042107058 - "300 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE

042107060 - "300 mg compresse" 500 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE20/11/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO