

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan Helm 75 mg compresse rivestite con film  
Irbesartan Helm 150 mg compresse rivestite con film  
Irbesartan Helm 300 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di irbesartan.

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di irbesartan.

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan.

Eccipiente:

Ogni compressa rivestita con film contiene 25,5 mg di lattosio monoidrato per compressa.

Ogni compressa rivestita con film contiene 51,0 mg di lattosio monoidrato per compressa.

Ogni compressa rivestita con film contiene 102,0 mg di lattosio monoidrato per compressa.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa

Compresse bianche, biconvesse, rivestite con film, di forma ovale con un inciso IRB75 IRB150 IRB300 su un lato

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

Trattamento della malattia renale nei pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 come parte di un trattamento farmacologico antipertensivo (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose abituale iniziale e di mantenimento raccomandata è di 150 mg in singola somministrazione giornaliera.

La compressa deve essere ingerita insieme ad una sufficiente quantità di liquidi (p.e. un bicchiere d'acqua), indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Irbesartan Helm alla dose di 150 mg una volta al giorno generalmente fornisce un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore rispetto a 75 mg. Tuttavia l'inizio della terapia con 75 mg deve essere preso in considerazione, particolarmente in pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

In pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg una volta al giorno, il dosaggio di Irbesartan Helm può essere aumentato a 300 mg, oppure possono essere co-somministrati altri agenti antipertensivi. In particolare l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide ha mostrato un effetto additivo con Irbesartan Helm (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, la terapia deve essere iniziata con 150 mg di Irbesartan Helm una volta al giorno e incrementata fino a 300 mg una volta al giorno come dose di mantenimento consigliata per il trattamento della malattia renale. La dimostrazione del beneficio sul rene di Irbesartan Helm nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 si basa su studi nei quali l'irbesartan è stato impiegato in aggiunta ad altri medicinali antipertensivi, al bisogno, per raggiungere la pressione arteriosa desiderata (vedere paragrafo 5.1).

### **Popolazioni speciali**

#### **Insufficienza renale**

Nei soggetti con ridotta funzionalità renale non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Una dose iniziale più bassa (75 mg) deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

#### **Insufficienza epatica**

Nei soggetti con lieve o moderata insufficienza epatica non si rende necessaria alcuna variazione del dosaggio. Non ci sono dati clinici relativi a pazienti con insufficienza epatica grave.

#### **Pazienti anziani**

Sebbene negli anziani di età superiore ai 75 anni debba essere presa in considerazione la possibilità di iniziare la terapia con 75 mg, generalmente non è necessario l'aggiustamento della dose.

#### **Popolazione pediatrica**

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

### **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

#### **4.3 Controindicazioni**

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

Non somministrare Irbesartan Helm con medicinali contenenti aliskiren in pazienti affetti da diabete o con insufficienza renale da moderata a grave (velocità di filtrazione glomerulare (GRF) < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.4 e 4.5)

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### **Riduzione della volemia**

Nei pazienti volume e/o sodio-depleti a causa di intenso trattamento diuretico, dieta iposodica, diarrea o vomito, si possono verificare episodi di ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con Irbesartan Helm .

##### **Ipertensione nefrovascolare**

Esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con unico rene funzionante, trattati con medicinali che agiscono a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Irbesartan Helm , un effetto simile dovrà essere previsto anche con gli antagonisti del recettore per l'angiotensina-II.

##### **Insufficienza renale e trapianto renale**

Quando Irbesartan Helm viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici del potassio e della creatinina. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di Irbesartan Helm a pazienti con trapianto renale recente.

#### Pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e malattia renale

In un'analisi effettuata nello studio con pazienti con malattia renale avanzata, gli effetti dell'irbesartan sugli eventi renali e cardiovascolari non sono stati uniformi in tutti i sottogruppi. In particolare, essi sono risultati meno favorevoli nelle donne e nei soggetti non di razza bianca (vedere paragrafo 5.1).

#### Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Il duplice blocco del sistema RAAS derivante dall'associazione di irbesartan con aliskiren non è raccomandato poiché esiste un aumentato rischio di ipotensione, iperkaliemia e compromissione della funzione renale. L'uso di Irbesartan Helm in associazione con aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o con compromissione renale (GFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.5).

#### Iperpotassiemia

Come con altri medicinali che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone, durante il trattamento con Irbesartan Helm si può manifestare iperpotassiemia, specialmente in presenza di disfunzione renale, proteinuria manifesta a causa della malattia renale diabetica e/o insufficienza cardiaca. Si raccomanda, nei pazienti a rischio, un monitoraggio stretto del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

#### Litio

La combinazione di litio e Irbesartan Helm non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

#### 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 Helm non è raccomandato.

#### 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 patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, che interessano tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.5). Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto del miocardio o ictus.

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

#### Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata

una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di mancanza di Lapp lattasi o di malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Popolazione pediatrica

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 di nuovi, non sono sufficienti a sostenere una sua estensione di utilizzo anche nei bambini (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Diuretici ed altri agenti antipertensivi

Altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi dell'irbesartan; comunque Irbesartan Helm è stato somministrato senza problemi in combinazione con altri medicinali antipertensivi, come beta-bloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Precedenti trattamenti con alte dosi di diuretici possono comportare una condizione di ipovolemia e rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Irbesartan Helm (vedere paragrafo 4.4).

#### Medicinali contenenti aliskiren

L'associazione di Irbesartan Helm con medicinali contenenti aliskiren è controindicata in pazienti affetti da diabete mellito o con compromissione renale da moderata a grave (GFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) e non è raccomandata negli altri pazienti.

#### Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio

In base all'esperienza sull'uso di altri medicinali attivi sul sistema renina-angiotensina, l'uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale da cucina contenenti potassio o altri medicinali che possano aumentare la potassiemia (es. eparina) può condurre ad un incremento dei livelli sierici di potassio e, perciò, non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

#### Litio

Sono stati riscontrati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Effetti simili sono stati finora documentati molto raramente con irbesartan. Perciò questa combinazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità della combinazione, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

#### Medicinali antinfiammatori non-steroidi

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati contemporaneamente a NSAIDs (cioè inibitori selettivi COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e medicinali 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 NSAIDs può portare ad un maggiore rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico particolarmente in pazienti con preesistente modesta funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e dopo l'inizio della terapia combinata si deve considerare il monitoraggio della funzione renale, da effettuare periodicamente in seguito.

#### 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 dal CYP2C9. Gli effetti degli inibitori 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.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza:

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

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 immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve essere iniziare una terapia alternativa. È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### Allattamento:

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

Non è noto se irbesartan o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

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

### Fertilità

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

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

Nessuno studio è stato condotto sugli effetti di irbesartan sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. In base alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che irbesartan influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che, durante il trattamento, possono verificarsi vertigini o stanchezza.

## 4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati con placebo su pazienti ipertesi, l'incidenza totale degli eventi avversi nei

soggetti trattati con irbesartan (56,2 %) è stata sovrapponibile a quella rilevata nei soggetti trattati con il placebo (56,5 %). Le interruzioni della terapia dovute ad effetti indesiderati clinici o di laboratorio sono state meno frequenti per i pazienti trattati con irbesartan (3,3 %) che per quelli trattati con placebo (4,5 %). L'incidenza degli eventi avversi non è dipesa da dose (nel range posologico raccomandato), sesso, età, razza o durata del trattamento.

Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, capogiro e ipotensione ortostatici sono stati riportati nello 0,5 % (cioè non comune) dei pazienti stessi, ma di più per il placebo.

La seguente tabella presenta le reazioni avverse farmacologiche riportate negli studi clinici controllati verso placebo nei quali 1.965 pazienti ipertesi hanno ricevuto irbesartan. Le voci contrassegnate con un asterisco (\*) si riferiscono alle reazioni avverse che sono state ulteriormente riportate in > 2 % dei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e proteinuria manifesta e di più per il 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)
Non nota	La frequenza non può essere valutata dai dati disponibili

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

#### Patologie del sistema immunitario

Non nota: reazioni di ipersensibilità come angioedema, rash, orticaria.

#### Disturbi del metabolismo e nutrizione

Non nota: iperpotassiemia

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: capogiro, capogiro ortostatico\*

Non nota: vertigine, cefalea

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non nota: tinnito

#### Patologie cardiache

Non comune: tachicardia

#### Patologie vascolari

Comune: ipotensione ortostatica\*

Non comune: rossore

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: tosse

### Patologie gastrointestinali

Comune: nausea/vomito  
Non comune: diarrea, dispezia/bruciore  
Non nota: disgeusia

### Patologie epatobiliari

Non comune: ittero  
Non nota: epatite, disfunzione epatica.

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: vasculite leucocitoclastica

### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolore muscoloscheletrico  
Non nota: artralgia, mialgia (in alcuni casi associata ad aumento dei livelli plasmatici della creatinina chinasi), crampi muscolari

### Patologie renali e urinarie

Non nota: funzione renale compromessa inclusi casi di insufficienza renale in pazienti a rischio (si veda par. 4.4)

### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disfunzione sessuale

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticabilità  
Non comune: dolore toracico

### Esami diagnostici

Molto comune: L'iperpotassiemia\* si è verificata più spesso nei pazienti diabetici trattati con irbesartan rispetto a quelli trattati con placebo. Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, l'iperpotassiemia ( $\geq 5,5$  mEq/L) si è verificata nel 29,4 % dei pazienti nel gruppo irbesartan 300 mg e nel 22% dei pazienti nel gruppo placebo. Nei pazienti diabetici ipertesi con insufficienza renale cronica e proteinuria manifesta, l'iperpotassiemia ( $\geq 5,5$  mEq/L) si è verificata nel 46,3 % dei pazienti nel gruppo irbesartan e nel 26,3 % dei pazienti nel gruppo placebo.

Comune: sono stati osservati aumenti significativi nella creatin chinasi plasmatica (1,7%) nei soggetti trattati con irbesartan. Nessuno di questi aumenti è stato associato ad eventi clinici muscoloscheletrici identificabili.

Nell'1,7% dei pazienti ipertesi con malattia renale diabetica in stato avanzato trattati con irbesartan è stata osservata una diminuzione dei valori dell'emoglobina\*, non clinicamente significativa.

### **Pazienti pediatrici**

In uno studio clinico randomizzato su 318 bambini ed adolescenti ipertesi, tra i 6 e i 16 anni di età, durante la fase in doppio cieco di tre settimane, si sono verificati i seguenti eventi avversi correlati: cefalea (7,9 %), ipotensione (2,2 %), capogiro (1,9 %), tosse (0,9 %). Nel periodo in aperto di 26 settimane di questo studio clinico, le più frequenti anomalie di laboratorio riportate sono state: incrementi della creatinina (6,5 %) ed elevati valori di CK nel 2 % dei bambini trattati.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

## 4.9 Sovradosaggio

Studi condotti in soggetti adulti trattati con dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non hanno dimostrato segni di tossicità.

Le più probabili manifestazioni del sovradosaggio sono ritenute essere l'ipotensione e la tachicardia; anche la bradicardia può associarsi al sovradosaggio. Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Irbesartan Helm .

Il paziente dovrà essere strettamente controllato ed il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina-II, non associati.

Codice ATC: C09CA04.

#### Meccanismo d'azione

Irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, del recettore dell'angiotensina-II (tipo AT1), attivo per somministrazione orale. Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori di tipo AT1, e ciò indipendentemente dall'origine della sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT1) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. La potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata dall'irbesartan da solo ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (kininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e catabolizza la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività farmacologica.

#### Efficacia clinica:

##### Ipertensione

Irbesartan riduce i valori di pressione arteriosa con minime modificazioni della frequenza cardiaca. La riduzione della pressione arteriosa è dose-dipendente per monosomministrazioni giornaliere con una tendenza verso un plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno sono risultate in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa rilevati in posizione supina o seduta per tutto il periodo considerato (fino a 24 ore dall'ultima assunzione del medicinale), con decrementi medi superiori di 8-13/5-8 mmHg (rispettivamente valori sistolici e diastolici) rispetto a quelli rilevati con placebo. Il picco della riduzione pressoria viene raggiunto entro 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto di riduzione della pressione arteriosa viene mantenuto per almeno 24 ore. Ai dosaggi raccomandati, alla 24<sup>a</sup> ora la riduzione della pressione arteriosa è ancora circa il 60-70 % del corrispondente picco massimo di riduzione sistolico e diastolico. Una dose di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto una risposta antipertensiva a valle e media delle 24 ore del tutto simile ad una somministrazione della stessa quantità di medicinale in 2 dosi refratte.

L'effetto antipertensivo di irbesartan è evidente entro 1-2 settimane di trattamento, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. L'effetto antipertensivo risulta solitamente costante durante la terapia a lungo termine. Dopo sospensione improvvisa del medicinale la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stato osservato un effetto "rebound" sui valori pressori.

Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa dell'irbesartan e dei diuretici tiazidici si sommano. In pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan da solo, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg) all'irbesartan in monosomministrazione giornaliera, produce una ulteriore riduzione della pressione arteriosa fino ad un massimo di 7-10/3-6 mmHg rispetto a placebo (rispettivamente valori sistolici e diastolici).

L'efficacia di irbesartan non è influenzata dall'età o dal sesso. Come nel caso di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti ipertesi di razza nera hanno una risposta notevolmente inferiore alla monoterapia con irbesartan. Quando irbesartan viene somministrato in associazione ad una bassa dose di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera riflette quella dei pazienti di razza bianca.

Non c'è un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

### Popolazione pediatrica

La riduzione della pressione arteriosa con dosaggi titolati stabiliti di irbesartan da 0,5 mg/kg (bassa), 1,5 mg/kg (media) e 4,5 mg/kg (alta), è stata valutata per un periodo di tre settimane su 318 bambini ed adolescenti, tra i 6 ed i 16 anni di età, ipertesi o a rischio (diabetici, storia familiare di ipertensione). Al termine delle tre settimane, la riduzione media rispetto al basale della variabile primaria di efficacia, è stata per la pressione arteriosa sistolica da seduto a valle (SeSBP) di 11,7 mmHg (dose bassa), 9,3 mmHg (dose media), 13,2 mmHg (dose alta). Non si è osservata alcuna differenza significativa tra questi dosaggi. La variazione media aggiustata della pressione arteriosa diastolica da seduto a valle (SeDBP) è stata la seguente: 3,8 mmHg (dose bassa), 3,2 mmHg (dose media), 5,6 mmHg (dose alta). Nel successivo periodo di 2 settimane, durante il quale i pazienti sono stati ri-randomizzati o a principio attivo o a placebo, i pazienti trattati con placebo hanno avuto incrementi pari a 2,4 mmHg di SeSBP e 2,0 mmHg di SeDBP rispetto a variazioni rispettivamente di +0,1 e -0,3 mmHg in quelli trattati con tutti i dosaggi di irbesartan (vedere paragrafo 4.2).

### Iperensione e diabete di tipo 2 con malattia renale

L'"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra che l'irbesartan diminuisce la progressione della malattia renale nei pazienti con insufficienza renale cronica e proteinuria manifesta. L'IDNT è stato uno studio controllato, in doppio cieco, di morbilità e mortalità che ha confrontato irbesartan, amlodipina e placebo. Sono stati esaminati gli effetti a lungo termine (media 2,6 anni) di irbesartan sulla progressione della malattia renale e sulla mortalità per tutte le cause in 1715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria  $\geq 900$  mg/die e creatinina sierica tra 1,0 e 3,0 mg/dl. I pazienti sono stati portati gradualmente da 75 mg ad una dose di mantenimento di 300 mg di irbesartan, da 2,5 mg a 10 mg di amlodipina, o placebo, come tollerato. Generalmente, i pazienti di tutti i gruppi hanno ricevuto tra 2 e 4 medicinali antipertensivi (ad es. diuretici, beta bloccanti, alfa bloccanti) per raggiungere una pressione desiderata  $\leq 135/85$  mmHg o una riduzione di 10 mmHg nella PA sistolica se la pressione era  $> 160$  mmHg. Il 60 % dei pazienti nel gruppo placebo ha raggiunto questo obiettivo per la pressione arteriosa laddove il numero era 76 % e 78 % rispettivamente nel gruppo irbesartan e in quello amlodipina. L'irbesartan ha ridotto significativamente il rischio relativo di insorgenza dell'endpoint primario combinato comprensivo di raddoppio della creatinina sierica, malattia renale terminale (ESRD) o mortalità per tutte le cause. Circa il 33 % dei pazienti nel gruppo irbesartan ha raggiunto l'endpoint primario renale composito in confronto al 39 % e al 41 % del gruppo placebo e di quello amlodipina [20 % di riduzione del rischio relativo verso placebo ( $p = 0,024$ ) e 23 % di riduzione del rischio relativo in confronto all'amlodipina ( $p = 0,006$ )]. Quando ciascun componente l'endpoint primario è stato analizzato singolarmente, non si è osservato alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause, mentre si sono notati un andamento positivo nella riduzione dell'ESRD e una significativa riduzione nel raddoppio della creatinina sierica.

Sono stati analizzati sottogruppi sulla base di sesso, razza, età, durata del diabete, pressione basale, creatinina sierica, e tasso di escrezione di albumina per la verifica dell'efficacia. Nelle donne e nei

pazienti di razza nera, che rappresentavano rispettivamente il 32 % e il 26 % della popolazione totale in studio, non si è reso evidente un beneficio a livello renale, sebbene gli intervalli di confidenza non lo escludessero. Come per l'endpoint secondario degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, non si è osservata differenza tra i tre gruppi nella popolazione totale, sebbene nel gruppo irbesartan, rispetto al gruppo placebo, è stata notata un'aumentata incidenza di IM non fatale nelle femmine e una diminuzione della sua incidenza negli uomini. Nelle donne nel gruppo irbesartan, rispetto a quello amlodipina, si è osservato un aumento dell'incidenza di IM non fatale e di ictus, mentre l'ospedalizzazione a causa di insufficienza cardiaca è risultata ridotta nella popolazione totale. Tuttavia, non è stata identificata alcuna spiegazione per questi risultati nelle donne.

Lo studio "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra che l'irbesartan 300 mg diminuisce la progressione verso la proteinuria franca nei pazienti con microalbuminuria. L'IRMA 2 è stato un studio di morbilità controllato con placebo, in doppio cieco, su 590 pazienti con diabete di tipo 2, microalbuminuria, (30-300 mg/die) e funzione renale normale (creatinina sierica  $\leq 1,5$  mg/dl negli uomini e  $< 1,1$  mg/dl nelle donne). Lo studio ha esaminato gli effetti a lungo termine (2 anni) di irbesartan sulla progressione a proteinuria clinica (manifesta) [tasso di escrezione urinaria di albumina (UAER)  $> 300$  mg/die e un aumento nel UAER di almeno il 30 % rispetto al basale]. L'obiettivo predefinito in termini di pressione era  $\leq 135/85$  mmHg. Ulteriori medicinali antipertensivi (ad esclusione degli ACE inibitori, degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II e dei calcio antagonisti diidropiridinici) sono stati aggiunti al bisogno per consentire il raggiungimento della pressione desiderata. Mentre in tutti i gruppi è stata raggiunta una pressione arteriosa simile, pochi soggetti nel gruppo irbesartan 300 mg (5,2 %) rispetto al placebo (14,9 %) o nel gruppo irbesartan 150 mg (9,7 %) hanno raggiunto l'endpoint della proteinuria manifesta, dimostrando una riduzione del rischio relativo del 70 % rispetto al placebo ( $p = 0,0004$ ) per le dosi più elevate. Durante i primi tre mesi di trattamento, non è stato osservato un parallelo miglioramento del tasso di filtrazione glomerulare (GFR). Il rallentamento della progressione verso la proteinuria clinica è stato evidente già dopo tre mesi ed è continuato durante un periodo di due anni. La regressione alla normoalbuminuria ( $< 30$  mg/die) è stato più frequente nel gruppo irbesartan 300 mg (34 %) rispetto al gruppo placebo (21 %).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

Dopo somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: studi di biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80 %. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità di irbesartan. Il legame proteico è approssimativamente pari al 96 %, con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con  $^{14}\text{C}$ , una quota pari all'80-85 % della radioattività rilevata è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glucuronconiugazione. Il metabolita circolante maggiormente rappresentato (approssimativamente 6 %) è l'irbesartan glucuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene soprattutto ossidato tramite il citocromo P450-isoenzima CYP2C9. L'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, possiede una farmacocinetica lineare e dose proporzionale. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg (due volte la dose massima raccomandata); il meccanismo di ciò risulta sconosciuto. I picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance corporea totale e renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale dell'irbesartan è di 11-15 ore.

La concentrazione plasmatica allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 giorni dall'inizio della monosomministrazione giornaliera. Un ridotto accumulo di irbesartan ( $< 20$  %) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio sono state osservate

concentrazioni plasmatiche un po' più alte 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 un po' più alti anche in pazienti anziani ( $\geq 65$  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.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan  $^{14}C$ , il 20 % circa della radioattività è rinvenuta nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2 % della dose assunta viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato.

#### Gruppi di pazienti speciali

##### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di irbesartan è stata valutata su 23 bambini ipertesi dopo somministrazione singola e multipla di dosi giornaliere di irbesartan (2 mg/kg) fino ad un massimo dosaggio giornaliero di 150 mg per quattro settimane. Di quei 23 bambini, 21 sono stati valutati per confronto con la farmacocinetica degli adulti (dodici bambini avevano più di 12 anni, nove avevano tra i 6 e i 12 anni di età). I risultati hanno mostrato che la  $C_{max}$ , l'AUC ed i livelli di clearance erano comparabili con quelli osservati in pazienti adulti ai quali erano stati somministrati 150 mg di irbesartan al giorno. Un accumulo limitato di irbesartan nel sangue (18 %) è stato osservato dopo una dose giornaliera ripetuta una volta.

##### *Insufficienza renale*

In soggetti con insufficienza renale o emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi.

##### *Insufficienza epatica*

In soggetti con cirrosi epatica di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi in pazienti con grave insufficienza epatica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non c'è evidenza di abnorme tossicità d'organo bersaglio o sistemica a dosi clinicamente appropriate. In studi preclinici di sicurezza, alte dosi di irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/die nei ratti e  $\geq 100$  mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto alte ( $\geq 500$  mg/kg/die) cambiamenti degenerativi nel rene (come nefrite interstiziale, distensione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) sono state indotte dall'irbesartan nel ratto e nel macaco e sono considerate secondarie all'effetto ipotensivo del medicinale che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (nei ratti  $\geq 90$  mg/kg/die, nei macachi  $\geq 10$  mg/kg/die). Tutti questi cambiamenti sono stati considerati causati dall'azione farmacologica dell'irbesartan. Alle dosi terapeutiche di irbesartan nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere rilevanza.

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

Gli studi con irbesartan 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 è stato riscontrato aborto o precoce riassorbimento dell'embrione a dosi alle quali si associa significativa tossicità materna, inclusa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni né nel ratto né nel coniglio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Ipromellosa  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa:

Biossido di titanio (E171)  
Macrogol (3350)  
Alcol polivinilico, parzialmente idrolizzato  
Talco

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

PVC/PVDC/alluminio blister.

#### Confezioni:

7, 14, 28, 30, 56, 60, 80, 84, 90, 98, 100; compresse rivestite con film.  
50 x 1 e 56 x 1 in blister divisibili per dose unitaria; compresse rivestite con film.

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**

Helm AG  
Nordkanalstrasse 28  
20097 Amburgo  
Germania

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

AIC n.

041999018/M “75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999020M “75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999032M “75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999044M “75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999057M “75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999069M “75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999071M “75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 80 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999083M “75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999107M “75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999119M “75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999121M “75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 50x1 COMPRESSE IN BLISTER MONODOSE PERFORATO PVC/PVDC/AL

041999133M “75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 56x1 COMPRESSE IN BLISTER MONODOSE PERFORATO PVC/PVDC/AL

041999145/M “150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999158/M “150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999160/M “150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999172/M “150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999184/M “150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999196/M “150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999208/M “150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 80 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999210/M “150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999222/M “150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999234/M “150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999246/M “150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999259/M “150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 50x1 COMPRESSE IN BLISTER MONODOSE PERFORATO PVC/PVDC/AL

041999261/M "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56x1 COMPRESSE IN BLISTER MONODOSE PERFORATO PVC/PVDC/AL

041999273/M "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999285/M "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999297/M "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999309/M "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999311/M "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999323/M "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999335/M "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 80 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999347/M "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999350/M "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999362/M "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999374/M "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

041999386/M "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50x1 COMPRESSE IN BLISTER MONODOSE PERFORATO PVC/PVDC/AL

041999398/M "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56x1 COMPRESSE IN BLISTER MONODOSE PERFORATO PVC/PVDC/AL

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

06/08/2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**