

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan Macleods Pharma 75 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 75 mg di irbesartan.

Eccipiente con effetto noto:

Contiene 0,75 mg di lattosio monoidrato per compressa

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, ovali, di colore bianco-biancastro, con impresso "ML 94" su un solo lato (dimensioni, circa 10,8 x 5,7 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Trattamento della malattia renale nei pazienti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2, come parte di un regime con medicinale antipertensivo (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata e la dose di mantenimento abituali sono di 150 mg una volta al giorno, con o senza cibo. Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film alla dose di 150 mg una volta al giorno fornisce solitamente un controllo della pressione arteriosa nelle 24 ore superiore rispetto alla dose di 75 mg. Si consiglia tuttavia di iniziare la terapia con 75 mg, soprattutto nei pazienti sotto emodialisi e nell'anziano oltre 75 anni d'età.

Nei pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg una volta al giorno, la dose di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film può essere aumentata a 300 mg. In alternativa, è possibile aggiungere altri agenti antipertensivi (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). In particolare, l'aggiunta di un diuretico come ad esempio idroclorotiazide ha mostrato di possedere un effetto additivo assieme a Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, per il trattamento della malattia renale avviare la terapia con 150 mg di irbesartan una volta al giorno, quindi titolare fino a 300 mg una volta al giorno come dose di mantenimento raccomandata. La dimostrazione del vantaggio renale di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 si basa su studi in cui irbesartan è stato associato ad altri agenti antipertensivi, se necessario, per raggiungere la pressione arteriosa desiderata (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Popolazioni speciali

Disfunzione renale: Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con funzione renale compromessa. Considerare una dose di avvio inferiore (75 mg) nei pazienti sottoposti a emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

Disfunzione epatica: Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata. Non ci sono esperienze cliniche nei pazienti con disfunzione epatica grave.

Popolazione anziana : Sebbene vada considerato un avvio della terapia con 75 mg nei pazienti di oltre 75 anni di età, non sono generalmente necessari aggiustamenti del dosaggio nell'anziano.

Popolazione pediatrica:

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

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

L'uso concomitante di Irbesartan compresse rivestite con film con prodotti contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione della funzionalità renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <60 ml/min/1,73m²) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Deplezione del volume intravascolare: Si possono avere sintomi di ipotensione, soprattutto dopo la prima dose, nei pazienti ipovolemici e/o con iposodiemia a causa di intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali condizioni devono essere corrette prima di somministrare Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film.

Ipertensione nefrovascolare: Esiste un rischio aumentato di grave ipotensione e insufficienza renale quando pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale nell'unico rene funzionante vengono trattati con medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato nel caso di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film, è prevedibile un effetto simile con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Disfunzione renale e trapianto renale: Quando Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film viene usato in pazienti con funzione renale compromessa, si raccomanda un monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio e creatinina. Non ci sono esperienze relative alla somministrazione di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film nei pazienti con trapianto renale recente.

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

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

Vi sono evidenze che l'uso concomitante di ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumentano il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e ridotta funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta). Pertanto non si raccomanda il duplice blocco del RAAS attraverso l'associazione di ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia con duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, questa deve avvenire sotto la supervisione di uno specialista ed essere soggetta a monitoraggio attento e frequente della funzione renale, degli elettroliti e della pressione arteriosa. Gli ACE inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati in associazione in pazienti con nefropatia diabetica.

Iperpotassiemia: Come nel caso di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, durante il trattamento con Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film si può verificare iperpotassiemia, soprattutto in presenza di disfunzione renale, proteinuria manifesta dovuta a malattia renale diabetica e/o insufficienza cardiaca. Si raccomanda uno stretto monitoraggio del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.5).

Litio: La combinazione di litio e Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: Come per altri vasodilatatori è richiesta particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario: In genere, i pazienti con aldosteronismo primario non rispondono ai medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. In questo caso, non è quindi raccomandato l'uso di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film.

In generale: Nei pazienti in cui il tono vasale e la funzione renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave o con nefropatia sottostante, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o con antagonisti del recettore 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 nei pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica può determinare infarto miocardico o ictus.

Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, irbesartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione arteriosa nei soggetti di razza nera rispetto ad altre razze, probabilmente a causa della maggiore prevalenza di stati caratterizzati da bassi livelli di renina nella popolazione nera ipertesa (vedere paragrafo 5.1).

Gravidanza: La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a un trattamento antipertensivo alternativo, con profilo di sicurezza comprovato 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: Il film che riveste questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, come deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono prendere questo medicinale.

Popolazione pediatrica: Irbesartan è stato studiato nelle popolazioni pediatriche di età compresa fra 6 e 16 anni, ma non sono ancora disponibili dati sufficienti per sostenere un'estensione dell'uso nel bambino (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Diuretici e altri agenti antipertensivi: Altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi di irbesartan. Tuttavia, Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film è stato somministrato con sicurezza assieme ad altri agenti antipertensivi come ad esempio betabloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può determinare ipovolemia e un rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film (vedere paragrafo 4.4).

Prodotti contenenti aliskiren o ACE inibitori: I dati clinici hanno mostrato 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 frequenza maggiore di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e ridotta funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente che agisce sul RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio: In base all'esperienza con altri medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti salini contenenti potassio o altri medicinali in grado di aumentare i livelli sierici di potassio (ad es. eparina) può causare incrementi del potassio sierico. Per questa ragione, il loro uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Litio: Durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sono stati riscontrati aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. Effetti simili sono stati finora documentati molto raramente con irbesartan. Per questa ragione, tale associazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Qualora tale associazione fosse necessaria, si raccomanda di monitorare accuratamente i livelli sierici di litio.

Farmaci antinfiammatori non steroidei: Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (cioè, inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico [> 3 g/die] e FANS non selettivi), si può avere un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-inibitori, l'uso simultaneo di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può portare a un maggiore rischio di peggioramento della funzione renale, tra cui possibile insufficienza renale acuta e aumento del potassio sierico, particolarmente nei pazienti con preesistente funzione renale inadeguata. L'associazione deve essere quindi somministrata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e sottoposti, dopo l'avvio della terapia combinata, a stretto monitoraggio della funzione renale da ripetere poi periodicamente.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: Negli studi clinici, la farmacocinetica di irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan viene metabolizzato

principalmente da CYP2C9 e, per una quota minore, mediante glucuronizzazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative quando irbesartan veniva somministrato insieme a warfarin, un medicinale metabolizzato da CYP2C9. Non sono stati valutati gli effetti sulla farmacocinetica di irbesartan degli induttori di CYP2C9, come la rifampicina. La farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla cosomministrazione di irbesartan.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi e, tuttavia, non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), è verosimile che vi siano rischi simili per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a un trattamento antipertensivo alternativo, con profilo di sicurezza comprovato 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 la terapia con AIIRA durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità (ridotta funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia). (Vedere paragrafo 5.3).

In caso di esposizione agli AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione 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:

Non essendo disponibili dati su Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film durante l'allattamento al seno, l'uso non è raccomandato e si devono preferire terapie alternative con profili di sicurezza migliori durante l'allattamento, specialmente in caso di neonati o prematuri.

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

Fertilità:

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In relazione 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 occasionalmente possono verificarsi capogiri o stanchezza durante il trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

In studi controllati con placebo su pazienti ipertesi, l'incidenza totale degli eventi avversi non è stata differente tra il gruppo con irbesartan (56,2%) e quello con placebo (56,5%). L'interruzione dovuta a qualsiasi evento avverso clinico o di laboratorio era meno frequente per i pazienti trattati con irbesartan (3,3%) rispetto a quelli trattati con placebo (4,5%). L'incidenza degli eventi avversi non era correlata alla dose (nell'intervallo di dosaggio raccomandato), al sesso, l'età, la razza o la durata del trattamento.

Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, sono stati riportati capogiri ortostatici e ipotensione ortostatica nello 0,5% dei pazienti (cioè non comuni), ma più del placebo.

La seguente tabella presenta le reazioni farmacologiche avverse riportate negli studi controllati con placebo in cui 1965 pazienti ipertesi avevano ricevuto irbesartan. I termini contrassegnati da un asterisco (*) indicano le reazioni avverse che sono state segnalate in aggiunta in >2% dei pazienti ipertesi diabetici con insufficienza renale cronica e proteinuria manifesta, e più del placebo.

La frequenza degli eventi avversi viene definita utilizzando la seguente convenzione: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rari (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), molto rari ($< 1/10\ 000$). All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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

Disturbi del sistema immunitario:

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: iperpotassiemia

Patologie del sistema nervoso:

Comune: capogiro, vertigine ortostatica(*)

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, dispesia/bruciore

Non nota: disgeusia

Patologie epatobiliari:

Non comune: ittero

Non nota: epatite, disfunzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non nota: vasculite leucocitoclastica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: dolore muscoloscheletrico

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

Patologie renali e urinarie:

Non nota: funzione renale compromessa inclusi casi di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzione sessuale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: 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 franca, 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 creatinina plasmatica (1,7%) nei soggetti trattati con irbesartan. Nessuno di questi aumenti è stato associato ad eventi clinici muscoloscheletrici identificabili. Nell'1,7% dei pazienti ipertesi con malattia renale diabetica in stato avanzato trattati con irbesartan, è stata osservata una diminuzione dei valori dell'emoglobina*, non clinicamente significativa.

Popolazione pediatrica:

In uno studio clinico randomizzato su 318 bambini ed adolescenti ipertesi, tra i 6 e i 16 anni di età, durante la fase in doppio cieco di tre settimane, si sono verificate le seguenti reazioni avverse: cefalea (7,9%), ipotensione (2,2%), capogiro (1,9%), tosse (0,9%). Nel periodo in aperto di 26 settimane di questo studio clinico, le più frequenti anomalie di laboratorio 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, 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 fino a 900 mg/die per 8 settimane non ha rivelato alcuna tossicità. Le principali manifestazioni del sovradosaggio attese sono ipotensione e tachicardia. Eventualmente anche bradicardia. Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio da Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione dell'emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utile il carbone attivo. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, monoterapia.
Codice ATC: C09C A04.

Meccanismo d'azione: Irbesartan è un potente antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) attivo per via orale. Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT₁, indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo dei recettori dell'angiotensina-II (AT₁) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II e una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. I livelli di potassio sierico non sono significativamente influenzati da irbesartan come monoterapico alle dosi raccomandate. Irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina II e degrada anche la bradichinina nei suoi metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività.

Efficacia clinica:

Ipertensione:

Irbesartan riduce la pressione arteriosa alterando in modo minimo la frequenza cardiaca. La diminuzione della pressione arteriosa è dose-correlata per la monosomministrazione giornaliera, con una tendenza verso il plateau con dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno abbassano la pressione arteriosa in posizione supina o seduta, al punto di valle (cioè, 24 ore dopo il dosaggio) per una media di 8-13/5-8 mmHg (sistolica/diastolica), un effetto superiore a quello osservato con il placebo. Il picco nella riduzione della pressione arteriosa si ottiene 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto ipotensivo viene mantenuto per almeno 24 ore. A 24 ore, la riduzione della pressione arteriosa era del 60-70% rispetto alle corrispondenti risposte diastoliche e sistoliche di picco alle dosi raccomandate. Una dose di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto risposte, al punto di valle e medie delle 24 ore, del tutto simili a una somministrazione della stessa quantità di medicinale in 2 dosi rificate.

L'effetto ipotensivo di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film è evidente entro 1-2 settimane, con l'effetto massimo a 4-6 settimane dall'inizio della terapia. Gli effetti antipertensivi restano conservati nella terapia a lungo termine. Dopo la sospensione della terapia, la pressione arteriosa torna gradualmente al valore iniziale. Non è stata osservata ipertensione di rimbalzo.

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

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

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

Popolazione pediatrica

La riduzione della pressione arteriosa con le dosi titolate desiderate di irbesartan di 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 e adolescenti di età compresa tra 6 ed 16 anni d'età ipertesi o a rischio (diabetici, anamnesi familiare di ipertensione). Al termine delle tre settimane, la riduzione media rispetto al valore iniziale della variabile primaria di efficacia, cioè la pressione arteriosa sistolica da seduto (SeSBP) al punto di valle, è stata di 11,7 mmHg (dose bassa), 9,3 mmHg (dose media) e 13,2 mmHg (dose alta). Non si è osservata alcuna differenza significativa tra queste dosi. La variazione media aggiustata della pressione arteriosa diastolica da seduto (SeDBP) al punto di valle è stata la seguente: 3,8 mmHg (dose bassa), 3,2 mmHg (dose media) e 5,6 mmHg (dose alta). Nel successivo periodo di due settimane, durante il quale i pazienti sono stati nuovamente randomizzati a ricevere il medicinale o il placebo, quelli trattati con il placebo hanno avuto incrementi pari a 2,4 mmHg nella SeSBP e 2,0 mmHg nella SeDBP rispetto a variazioni rispettivamente di +0,1 e -0,3 mmHg nei pazienti trattati con tutte le dosi di irbesartan (vedere paragrafo 4.2).

Iperensione e diabete di tipo 2 con malattia renale:

Lo studio "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra che irbesartan rallenta la progressione della malattia renale nei pazienti con insufficienza renale cronica e proteinuria manifesta. IDNT è stato uno studio controllato, in doppio cieco, sulla morbilità e mortalità che ha confrontato Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film, amlodipina e placebo. Lo studio ha valutato gli effetti a lungo termine (media 2,6 anni) di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film sulla progressione della malattia renale e sulla mortalità per tutte le cause in 1715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria ≥ 900 mg/die e creatinina sierica compresa tra 1,0 e 3,0 mg/dl. Le dosi dei pazienti sono state titolate da 75 mg fino alla dose di mantenimento di 300 mg di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film, e da 2,5 mg fino a 10 mg di amlodipina o del placebo, come tollerato.

Generalmente, i pazienti di tutti i gruppi di trattamento hanno ricevuto 2-4 agenti antipertensivi (ad es. diuretici, betabloccanti, alfabloccanti) per raggiungere la pressione arteriosa desiderata $\leq 135/85$ mmHg o una riduzione di 10 mmHg nella pressione arteriosa sistolica se il valore iniziale era > 160 mmHg. Il sessanta per cento (60%) dei pazienti nel gruppo con placebo ha raggiunto questa pressione arteriosa desiderata, laddove il numero era del 76% nel gruppo con irbesartan e del 78% in quello con amlodipina. Irbesartan ha ridotto significativamente il rischio relativo nell'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 con irbesartan ha raggiunto l'endpoint primario composito renale in confronto al 39% nel gruppo con placebo e al 41% nel gruppo con amlodipina (20% di riduzione del rischio relativo verso il placebo [$p=0,024$] e 23% di riduzione nel rischio relativo rispetto all'amlodipina [$p= 0,006$]). Quando ogni componente dell'endpoint primario è stato analizzato singolarmente, non si è osservato alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause, mentre si sono notate una tendenza positiva nella riduzione dell'ESRD e una significativa riduzione nel raddoppio della creatinina sierica.

Per valutare l'effetto del trattamento, sono stati analizzati i sottogruppi sesso, razza, età, durata del diabete, pressione arteriosa iniziale, creatinina sierica e tasso di escrezione di albumina. Nei sottogruppi donne e pazienti di razza nera, che rappresentavano rispettivamente il 32% e il 26% della popolazione totale in studio, non si è reso evidente alcun beneficio 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 alcuna differenza tra i tre gruppi nella popolazione totale, sebbene nel gruppo con irbesartan, rispetto al regime basato sul placebo, sia stata notata un'aumentata incidenza di IM non fatale nelle femmine e una diminuzione della sua incidenza negli uomini. Rispetto al regime basato su amlodipina, in quello basato su irbesartan si è vista un'aumentata incidenza di IM non fatale e di ictus nelle donne, mentre nella popolazione totale è risultata ridotta l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Tuttavia, non è stata identificata una spiegazione appropriata per questi risultati nelle donne.

Lo studio "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra che irbesartan 300 mg ritarda la progressione verso la proteinuria manifesta nei pazienti con microalbuminuria. IRMA 2 è stato un studio di morbilità, in doppio cieco, controllato con placebo, 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 Macleods Pharma compresse rivestite con film sulla progressione a proteinuria clinica (manifesta) (tasso di escrezione urinaria di albumina [UAER] > 300 mg/die e aumento nella UAER di almeno il 30% rispetto al valore iniziale). La pressione arteriosa desiderata era $\leq 135/85$ mmHg. Per consentire il raggiungimento della pressione arteriosa desiderata sono stati aggiunti, se necessario, altri agenti antipertensivi (ma non ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II e calcio-antagonisti diidropiridinici). Mentre in tutti i gruppi di trattamento è stata raggiunta una pressione arteriosa simile, un numero inferiore di soggetti nel gruppo con irbesartan 300 mg (5,2%) rispetto al placebo (14,9%) o nel gruppo con irbesartan 150 mg (9,7%), ha raggiunto l'endpoint della proteinuria manifesta, dimostrando una riduzione nel rischio relativo del 70% rispetto al placebo ($p=0,0004$) per la dose maggiore. Durante i primi tre mesi di trattamento, non è stato osservato un parallelo miglioramento nella velocità di filtrazione glomerulare (VFG). Il rallentamento nella progressione verso la proteinuria clinica è stato evidente già dopo tre mesi ed è continuato durante un periodo di 2 anni. La regressione alla normoalbuminuria (< 30 mg/die) è stata più frequente nel gruppo con Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film 300 mg (34%) rispetto al gruppo con placebo (21%).

Duplici blocchi del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS): Due ampi studi randomizzati, 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 dell'associazione di un ACE inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET era uno studio condotto in pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito di tipo 2 accompagnato da evidenze di danno ad un organo maggiore. VA NEPHRON-D era uno studio in pazienti con diabete mellito di tipo II e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno mostrato un beneficio significativo sugli esiti renali e/o cardiovascolari e sulla mortalità, mentre è stato osservato un aumentato rischio di iperpotassiemia, lesione renale acuta e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Considerate le proprietà farmacodinamiche simili, questi risultati sono rilevanti anche per altri ACE inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Pertanto nei pazienti con nefropatia diabetica, gli ACE inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati in concomitanza.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) era uno studio disegnato per testare i benefici di aggiungere aliskiren ad una terapia standard con 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 terminato anticipatamente a causa dell'aumentato rischio di esiti avversi. La morte cardiovascolare e l'ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo trattato con aliskiren rispetto al gruppo trattato con placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riferiti più di frequente nel gruppo con aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: gli studi sulla biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità di irbesartan. Il legame alle proteine plasmatiche è pari a circa il 96%, con una quota di legame del tutto trascurabile agli emocomponenti cellulari. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri. Dopo la somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C , l'80-85% della radioattività plasmatica circolante è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante glucuronidazione e ossidazione. Il metabolita circolante principale è irbesartan glucuronide (circa il 6%). Gli studi *in vitro* indicano che irbesartan viene soprattutto ossidato tramite il complesso citocromo P450-isoenzima CYP2C9, mentre l'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile.

Nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, irbesartan mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale alla dose. Con dosi superiori a 600 mg (due volte la dose massima raccomandata) si è osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale, il cui meccanismo resta sconosciuto. Le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance totale e quella renale sono, rispettivamente, di 157-176 ml/min e 3-3,5 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 con monosomministrazione giornaliera. Dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere si osserva un limitato accumulo di irbesartan nel plasma (< 20%). In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche di irbesartan un po' più alte nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita e neppure nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} di irbesartan sono risultati anch'essi un po' più alti nei pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). In ogni caso, l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti anziani.

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

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di irbesartan è stata valutata su 23 bambini ipertesi dopo somministrazione di dosi giornaliere singole e multiple di irbesartan (2 mg/kg) fino alla dose massima giornaliera di 150 mg per quattro settimane. Di quei 23 bambini, 21 erano valutabili per il confronto con la farmacocinetica degli adulti (dodici bambini avevano più di 12 anni, nove avevano un'età compresa tra 6 e 12 anni). I risultati hanno mostrato che C_{max}, AUC e velocità di clearance erano comparabili con i valori osservati nei pazienti adulti che stavano ricevendo 150 mg di irbesartan al giorno. Dopo monosomministrazioni giornaliere ripetute è stato osservato un limitato accumulo di irbesartan nel plasma (18%).

Disfunzione renale: Nei pazienti con disfunzione renale o sottoposti a emodialisi, i parametri farmacocinetici di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

Disfunzione epatica: Nei pazienti con cirrosi lieve-moderata, i parametri farmacocinetici di irbesartan non risultano significativamente modificati.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ai dosaggi utilizzati in clinica non si riscontrano evidenze di tossicità anomala sistemica o dell'organo bersaglio. Negli studi di sicurezza non clinici, dosi elevate di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nel ratto e ≥ 100 mg/kg/die nel macaco) hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate (≥ 500 mg/kg/die), irbesartan ha indotto nel ratto e nel macaco alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubulare, tubuli basofili, concentrazioni plasmatiche aumentate di urea e creatinina) che sono considerate secondarie all'effetto ipotensivo del medicinale, che comporta una diminuzione della perfusione renale. Inoltre, irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (nel ratto a ≥ 90 mg/kg/die, nel macaco a ≥ 10 mg/kg/die). Tutte queste alterazioni sono state considerate causate dall'azione farmacologica di irbesartan. Per quanto riguarda le dosi terapeutiche di irbesartan impiegate nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari renali non sembra avere alcuna rilevanza.

Non vi era alcuna evidenza di mutagenicità, clastogenicità o cancerogenicità.

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

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

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Carbossimetilcellulosa calcica
Silice anidra colloidale
Povidone
Sodio amido glicolato Tipo A
Talco
Magnesio stearato

Film di rivestimento:
Idrossipropilmetilcellulosa 15 cP (E464)
Lattosio monoidrato
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PE trasparente rivestito con PVDC/foglio di alluminio.
Confezione: 28, 56 e 98 compresse
Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto inutilizzato e gli altri materiali di rifiuto devono essere smaltiti secondo le disposizioni locali.

7.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Wynyard Park House
Wynyard Avenue Wynyard Billingham TS22 5TB
Regno Unito

8.0 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040936015 - "75 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister pvdc/pvc/pe/al
040936041 - "75 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister pvdc/pvc/pe/al
040936054 - "75 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister pvdc/pvc/pe/al

9.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan Macleods Pharma 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 150 mg di irbesartan.

Eccipiente con effetto noto:

Contiene 1,5 mg di lattosio monoidrato per compressa

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, ovali, di colore bianco-biancastro, con impresso "ML 95" su un solo lato (dimensioni, circa 13,6 x 7,2 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Trattamento della malattia renale nei pazienti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2, come parte di un regime con medicinale antipertensivo (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata e la dose di mantenimento abituali sono di 150 mg una volta al giorno, con o senza cibo. Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film alla dose di 150 mg una volta al giorno fornisce solitamente un controllo della pressione arteriosa nelle 24 ore superiore rispetto alla dose di 75 mg. Si consiglia tuttavia di iniziare la terapia con 75 mg, soprattutto nei pazienti sotto emodialisi e nell'anziano oltre 75 anni d'età.

Nei pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg una volta al giorno, la dose di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film può essere aumentata a 300 mg. In alternativa, è possibile aggiungere altri agenti antipertensivi (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). In particolare, l'aggiunta di un diuretico come ad esempio idroclorotiazide ha mostrato di possedere un effetto additivo assieme a Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, per il trattamento della malattia renale avviare la terapia con 150 mg di irbesartan una volta al giorno, quindi titolare fino a 300 mg una volta al giorno come dose di mantenimento raccomandata. La dimostrazione del vantaggio renale di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 si basa su studi in cui

irbesartan è stato associato ad altri agenti antipertensivi, se necessario, per raggiungere la pressione arteriosa desiderata (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Popolazioni speciali

Disfunzione renale: Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con funzione renale compromessa. Considerare una dose di avvio inferiore (75 mg) nei pazienti sottoposti a emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

Disfunzione epatica: Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata. Non ci sono esperienze cliniche nei pazienti con disfunzione epatica grave.

Popolazione anziana: Sebbene vada considerato un avvio della terapia con 75 mg nei pazienti di oltre 75 anni di età, non sono generalmente necessari aggiustamenti del dosaggio nell'anziano.

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

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

L'uso concomitante di Irbesartan compresse rivestite con film con prodotti contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione della funzionalità renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <60 ml/min/1,73m²) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Deplezione del volume intravascolare: Si possono avere sintomi di ipotensione, soprattutto dopo la prima dose, nei pazienti ipovolemici e/o con iposodiemia a causa di intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali condizioni devono essere corrette prima di somministrare Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film.

Ipertensione nefrovascolare: Esiste un rischio aumentato di grave ipotensione e insufficienza renale quando pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale nell'unico rene funzionante vengono trattati con medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato nel caso di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film, è prevedibile un effetto simile con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Disfunzione renale e trapianto renale: Quando Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film viene usato in pazienti con funzione renale compromessa, si raccomanda un monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio e creatinina. Non ci sono esperienze relative alla somministrazione di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film nei pazienti con trapianto renale recente.

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

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

Vi sono evidenze che l'uso concomitante di ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumentano il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e ridotta funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta). Pertanto non si raccomanda il duplice blocco del RAAS attraverso l'associazione di ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia con duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, questa deve avvenire sotto la supervisione di uno specialista ed essere soggetta a monitoraggio attento e frequente della funzione renale, degli elettroliti e della pressione arteriosa. Gli ACE inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati in associazione in pazienti con nefropatia diabetica.

Iperpotassiemia: Come nel caso di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, durante il trattamento con Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film si può verificare iperpotassiemia, soprattutto in presenza di disfunzione renale, proteinuria manifesta dovuta a malattia renale diabetica e/o insufficienza cardiaca. Si raccomanda uno stretto monitoraggio del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.5).

Litio: La combinazione di litio e Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: Come per altri vasodilatatori è richiesta particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario: In genere, i pazienti con aldosteronismo primario non rispondono ai medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. In questo caso, non è quindi raccomandato l'uso di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film.

In generale: Nei pazienti in cui il tono vasale e la funzione renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave o con nefropatia sottostante, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o con antagonisti del recettore 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 nei pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica può determinare infarto miocardico o ictus.

Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, irbesartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione arteriosa nei soggetti di razza nera rispetto ad altre razze, probabilmente a causa della maggiore prevalenza di stati caratterizzati da bassi livelli di renina nella popolazione nera ipertesa (vedere paragrafo 5.1).

Gravidanza: La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a un trattamento antipertensivo alternativo, con profilo di sicurezza comprovato 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: Il film che riveste questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, come deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono prendere questo medicinale.

Popolazione pediatrica: Irbesartan è stato studiato nelle popolazioni pediatriche di età compresa fra 6 e 16 anni, ma non sono ancora disponibili dati sufficienti per sostenere un'estensione dell'uso nel bambino (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Diuretici e altri agenti antipertensivi: Altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi di irbesartan. Tuttavia, Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film è stato somministrato con sicurezza assieme ad altri agenti antipertensivi come ad esempio betabloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può determinare ipovolemia e un rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film (vedere paragrafo 4.4).

Prodotti contenenti aliskiren o ACE inibitori: I dati clinici hanno mostrato 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 frequenza maggiore di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e ridotta funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente che agisce sul RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio: In base all'esperienza con altri medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti salini contenenti potassio o altri medicinali in grado di aumentare i livelli sierici di potassio (ad es. eparina) può causare incrementi del potassio sierico. Per questa ragione, il loro uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Litio: Durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sono stati riscontrati aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. Effetti simili sono stati finora documentati molto raramente con irbesartan. Per questa ragione, tale associazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Qualora tale associazione fosse necessaria, si raccomanda di monitorare accuratamente i livelli sierici di litio.

Farmaci antinfiammatori non steroidei: Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (cioè, inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico [> 3 g/die] e FANS non selettivi), si può avere un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-inibitori, l'uso simultaneo di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può portare a un maggiore rischio di peggioramento della funzione renale, tra cui possibile insufficienza renale acuta e aumento del potassio sierico, particolarmente nei pazienti con preesistente funzione renale inadeguata. L'associazione deve essere quindi somministrata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e sottoposti, dopo l'avvio della terapia combinata, a stretto monitoraggio della funzione renale da ripetere poi periodicamente.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: Negli studi clinici, la farmacocinetica di irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan viene metabolizzato

principalmente da CYP2C9 e, per una quota minore, mediante glucuronizzazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative quando irbesartan veniva somministrato insieme a warfarin, un medicinale metabolizzato da CYP2C9. Non sono stati valutati gli effetti sulla farmacocinetica di irbesartan degli induttori di CYP2C9, come la rifampicina. La farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla cosomministrazione di irbesartan.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi e, tuttavia, non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), è verosimile che vi siano rischi simili per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a un trattamento antipertensivo alternativo, con profilo di sicurezza comprovato 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 la terapia con AIIRA durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità (ridotta funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia). (Vedere paragrafo 5.3).

In caso di esposizione agli AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione 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:

Non essendo disponibili dati su Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film durante l'allattamento al seno, l'uso non è raccomandato e si devono preferire terapie alternative con profili di sicurezza migliori durante l'allattamento, specialmente in caso di neonati o prematuri.

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

Fertilità:

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In relazione 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 occasionalmente possono verificarsi capogiri o stanchezza durante il trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

In studi controllati con placebo su pazienti ipertesi, l'incidenza totale degli eventi avversi non è stata differente tra il gruppo con irbesartan (56,2%) e quello con placebo (56,5%). L'interruzione dovuta a qualsiasi evento avverso clinico o di laboratorio era meno frequente per i pazienti trattati con irbesartan (3,3%) rispetto a quelli trattati con placebo (4,5%). L'incidenza degli eventi avversi non era correlata alla dose (nell'intervallo di dosaggio raccomandato), al sesso, l'età, la razza o la durata del trattamento.

Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, sono stati riportati capogiri ortostatici e ipotensione ortostatica nello 0,5% dei pazienti (cioè non comuni), ma più del placebo.

La seguente tabella presenta le reazioni farmacologiche avverse riportate negli studi controllati con placebo in cui 1965 pazienti ipertesi avevano ricevuto irbesartan. I termini contrassegnati da un asterisco (*) indicano le reazioni avverse che sono state segnalate in aggiunta in >2% dei pazienti ipertesi diabetici con insufficienza renale cronica e proteinuria manifesta, e più del placebo.

La frequenza degli eventi avversi viene definita utilizzando la seguente convenzione: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rari (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), molto rari ($< 1/10\ 000$). All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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

Disturbi del sistema immunitario:

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: iperpotassiemia

Patologie del sistema nervoso:

Comune: capogiro, vertigine ortostatica(*)

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, dispesia/bruciore
Non nota: disgeusia

Patologie epatobiliari:

Non comune: ittero
Non nota: epatite, disfunzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non nota: vasculite leucocitoclastica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

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

Patologie renali e urinarie:

Non nota: funzione renale compromessa inclusi casi di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzione sessuale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: 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 franca, l'iperpotassiemia ($> 5,5$ 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 creatinina plasmatica (1,7%) nei soggetti trattati con irbesartan. Nessuno di questi aumenti è stato associato ad eventi clinici muscoloscheletrici identificabili. Nell'1,7% dei pazienti ipertesi con malattia renale diabetica in stato avanzato trattati con irbesartan, è stata osservata una diminuzione dei valori dell'emoglobina*, non clinicamente significativa.

Popolazione pediatrica:

In uno studio clinico randomizzato su 318 bambini ed adolescenti ipertesi, tra i 6 e i 16 anni di età, durante la fase in doppio cieco di tre settimane, si sono verificate le seguenti reazioni avverse: cefalea (7,9%), ipotensione (2,2%), capogiro (1,9%), tosse (0,9%). Nel periodo in aperto di 26 settimane di questo studio clinico, le più frequenti anomalie di laboratorio 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, 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 fino a 900 mg/die per 8 settimane non ha rivelato alcuna tossicità. Le principali manifestazioni del sovradosaggio attese sono ipotensione e tachicardia. Eventualmente anche bradicardia. Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio da Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione dell'emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utile il carbone attivo. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, monoterapia.
Codice ATC: C09C A04.

Meccanismo d'azione: Irbesartan è un potente antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) attivo per via orale. Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT₁, indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo dei recettori dell'angiotensina-II (AT₁) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II e una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. I livelli di potassio sierico non sono significativamente influenzati da irbesartan come monoterapico alle dosi raccomandate. Irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina II e degrada anche la bradichinina nei suoi metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività.

Efficacia clinica:

Ipertensione:

Irbesartan riduce la pressione arteriosa alterando in modo minimo la frequenza cardiaca. La diminuzione della pressione arteriosa è dose-correlata per la monosomministrazione giornaliera, con una tendenza verso il plateau con dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno abbassano la pressione arteriosa in posizione supina o seduta al punto di valle (cioè, 24 ore dopo il dosaggio) per una media di 8-13/5-8 mmHg (sistolica/diastolica), un effetto superiore a quello osservato con il placebo. Il picco nella riduzione della pressione arteriosa si ottiene 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto ipotensivo viene mantenuto per almeno 24 ore. A 24 ore, la riduzione della pressione arteriosa era del 60-70% rispetto alle corrispondenti risposte diastoliche e sistoliche di picco alle dosi raccomandate. Una dose di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto risposte al punto di valle e medie delle 24 ore del tutto simili a una somministrazione della stessa quantità di medicinale in 2 dosi rificate.

L'effetto ipotensivo di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film è evidente entro 1-2 settimane, con l'effetto massimo a 4-6 settimane dall'inizio della terapia. Gli effetti antipertensivi

restano conservati nella terapia a lungo termine. Dopo la sospensione della terapia, la pressione arteriosa torna gradualmente al valore iniziale. Non è stata osservata ipertensione di rimbalzo.

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

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

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

Popolazione pediatrica

La riduzione della pressione arteriosa con le dosi titolate desiderate di irbesartan di 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 e adolescenti di età compresa tra 6 ed 16 anni d'età ipertesi o a rischio (diabetici, anamnesi familiare di ipertensione). Al termine delle tre settimane, la riduzione media rispetto al valore iniziale della variabile primaria di efficacia, cioè la pressione arteriosa sistolica da seduto (SeSBP) al punto di valle, è stata di 11,7 mmHg (dose bassa), 9,3 mmHg (dose media) e 13,2 mmHg (dose alta). Non si è osservata alcuna differenza significativa tra queste dosi. La variazione media aggiustata della pressione arteriosa diastolica da seduto (SeDBP) al punto di valle è stata la seguente: 3,8 mmHg (dose bassa), 3,2 mmHg (dose media) e 5,6 mmHg (dose alta). Nel successivo periodo di due settimane, durante il quale i pazienti sono stati nuovamente randomizzati a ricevere il medicinale o il placebo, quelli trattati con il placebo hanno avuto incrementi pari a 2,4 mmHg nella SeSBP e 2,0 mmHg nella SeDBP rispetto a variazioni rispettivamente di +0,1 e -0,3 mmHg nei pazienti trattati con tutte le dosi di irbesartan (vedere paragrafo 4.2).

Iperensione e diabete di tipo 2 con malattia renale:

Lo studio "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra che irbesartan rallenta la progressione della malattia renale nei pazienti con insufficienza renale cronica e proteinuria manifesta. IDNT è stato uno studio controllato, in doppio cieco, sulla morbilità e mortalità che ha confrontato Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film, amlodipina e placebo. Lo studio ha valutato gli effetti a lungo termine (media 2,6 anni) di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film sulla progressione della malattia renale e sulla mortalità per tutte le cause in 1715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria ≥ 900 mg/die e creatinina sierica compresa tra 1,0 e 3,0 mg/dl. Le dosi dei pazienti sono state titolate da 75 mg fino alla dose di mantenimento di 300 mg di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film, e da 2,5 mg fino a 10 mg di amlodipina o del placebo, come tollerato.

Generalmente, i pazienti di tutti i gruppi di trattamento hanno ricevuto 2-4 agenti antipertensivi (ad es. diuretici, betabloccanti, alfabloccanti) per raggiungere la pressione arteriosa desiderata $\leq 135/85$ mmHg o una riduzione di 10 mmHg nella pressione arteriosa sistolica se il valore iniziale era > 160 mmHg. Il sessanta per cento (60%) dei pazienti nel gruppo con placebo ha raggiunto questa

pressione arteriosa desiderata, laddove il numero era del 76% nel gruppo con irbesartan e del 78% in quello con amlodipina. Irbesartan ha ridotto significativamente il rischio relativo nell'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 con irbesartan ha raggiunto l'endpoint primario composito renale in confronto al 39% nel gruppo con placebo e al 41% nel gruppo con amlodipina (20% di riduzione del rischio relativo verso il placebo [$p=0,024$] e 23% di riduzione nel rischio relativo rispetto all'amlodipina [$p= 0,006$]). Quando ogni componente dell'endpoint primario è stato analizzato singolarmente, non si è osservato alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause, mentre si sono notate una tendenza positiva nella riduzione dell'ESRD e una significativa riduzione nel raddoppio della creatinina sierica.

Per valutare l'effetto del trattamento, sono stati analizzati i sottogruppi sesso, razza, età, durata del diabete, pressione arteriosa iniziale, creatinina sierica e tasso di escrezione di albumina. Nei sottogruppi donne e pazienti di razza nera, che rappresentavano rispettivamente il 32% e il 26% della popolazione totale in studio, non si è reso evidente alcun beneficio 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 alcuna differenza tra i tre gruppi nella popolazione totale, sebbene nel gruppo con irbesartan, rispetto al regime basato sul placebo, sia stata notata un'aumentata incidenza di IM non fatale nelle femmine e una diminuzione della sua incidenza negli uomini. Rispetto al regime basato su amlodipina, in quello basato su irbesartan si è vista un'aumentata incidenza di IM non fatale e di ictus nelle donne, mentre nella popolazione totale è risultata ridotta l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Tuttavia, non è stata identificata una spiegazione appropriata per questi risultati nelle donne.

Lo studio "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra che irbesartan 300 mg ritarda la progressione verso la proteinuria manifesta nei pazienti con microalbuminuria. IRMA 2 è stato un studio di morbilità, in doppio cieco, controllato con placebo, 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 Macleods Pharma compresse rivestite con film sulla progressione a proteinuria clinica (manifesta) (tasso di escrezione urinaria di albumina [UAER] > 300 mg/die e aumento nella UAER di almeno il 30% rispetto al valore iniziale). La pressione arteriosa desiderata era $\leq 135/85$ mmHg. Per consentire il raggiungimento della pressione arteriosa desiderata sono stati aggiunti, se necessario, altri agenti antipertensivi (ma non ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II e calcio-antagonisti diidropiridinici). Mentre in tutti i gruppi di trattamento è stata raggiunta una pressione arteriosa simile, un numero inferiore di soggetti nel gruppo con irbesartan 300 mg (5,2%) rispetto al placebo (14,9%) o nel gruppo con irbesartan 150 mg (9,7%), ha raggiunto l'endpoint della proteinuria manifesta, dimostrando una riduzione nel rischio relativo del 70% rispetto al placebo ($p=0,0004$) per la dose maggiore. Durante i primi tre mesi di trattamento, non è stato osservato un parallelo miglioramento nella velocità di filtrazione glomerulare (VFG). Il rallentamento nella progressione verso la proteinuria clinica è stato evidente già dopo tre mesi ed è continuato durante un periodo di 2 anni. La regressione alla normoalbuminuria (< 30 mg/die) è stata più frequente nel gruppo con Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film 300 mg (34%) rispetto al gruppo con placebo (21%).

Duplici blocchi del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS): Due ampi studi randomizzati, 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 dell'associazione di un ACE inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET era uno studio condotto in pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito di tipo 2 accompagnato da evidenze di danno

ad un organo maggiore. VA NEPHRON-D era uno studio in pazienti con diabete mellito di tipo II e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno mostrato un beneficio significativo sugli esiti renali e/o cardiovascolari e sulla mortalità, mentre è stato osservato un aumentato rischio di iperpotassiemia, lesione renale acuta e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Considerate le proprietà farmacodinamiche simili, questi risultati sono rilevanti anche per altri ACE inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Pertanto nei pazienti con nefropatia diabetica, gli ACE inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati in concomitanza.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) era uno studio disegnato per testare i benefici di aggiungere aliskiren ad una terapia standard con 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 terminato anticipatamente a causa dell'aumentato rischio di esiti avversi. La morte cardiovascolare e l'ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo trattato con aliskiren rispetto al gruppo trattato con placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riferiti più di frequente nel gruppo con aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: gli studi sulla biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità di irbesartan. Il legame alle proteine plasmatiche è pari a circa il 96%, con una quota di legame del tutto trascurabile agli emocomponenti cellulari. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri. Dopo la somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C , l'80-85% della radioattività plasmatica circolante è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante glucuronidazione e ossidazione. Il metabolita circolante principale è irbesartan glucuronide (circa il 6%). Gli studi *in vitro* indicano che irbesartan viene soprattutto ossidato tramite il complesso citocromo P450-isoenzima CYP2C9, mentre l'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile.

Nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, irbesartan mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale alla dose. Con dosi superiori a 600 mg (due volte la dose massima raccomandata) si è osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale, il cui meccanismo resta sconosciuto. Le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance totale e quella renale sono, rispettivamente, di 157-176 ml/min e 3-3,5 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 con monosomministrazione giornaliera. Dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere si osserva un limitato accumulo di irbesartan nel plasma (< 20%). In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche di irbesartan un po' più alte nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita e neppure nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} di irbesartan sono risultati anch'essi un po' più alti nei pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). In ogni caso, l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti anziani.

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

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di irbesartan è stata valutata su 23 bambini ipertesi dopo somministrazione di dosi giornaliere singole e multiple di irbesartan (2 mg/kg) fino alla dose massima giornaliera di 150 mg per quattro settimane. Di quei 23 bambini, 21 erano valutabili per il confronto con la farmacocinetica degli adulti (dodici bambini avevano più di 12 anni, nove avevano un'età compresa tra 6 e 12 anni). I risultati hanno mostrato che C_{max}, AUC e velocità di clearance erano comparabili con i valori osservati nei pazienti adulti che stavano ricevendo 150 mg di irbesartan al giorno. Dopo monosomministrazioni giornaliere ripetute è stato osservato un limitato accumulo di irbesartan nel plasma (18%).

Disfunzione renale: Nei pazienti con disfunzione renale o sottoposti a emodialisi, i parametri farmacocinetici di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

Disfunzione epatica: Nei pazienti con cirrosi lieve-moderata, i parametri farmacocinetici di irbesartan non risultano significativamente modificati.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ai dosaggi utilizzati in clinica non si riscontrano evidenze di tossicità anomala sistemica o dell'organo bersaglio. Negli studi di sicurezza non clinici, dosi elevate di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nel ratto e ≥ 100 mg/kg/die nel macaco) hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate (≥ 500 mg/kg/die), irbesartan ha indotto nel ratto e nel macaco alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubulare, tubuli basofili, concentrazioni plasmatiche aumentate di urea e creatinina) che sono considerate secondarie all'effetto ipotensivo del medicinale, che comporta una diminuzione della perfusione renale. Inoltre, irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (nel ratto a ≥ 90 mg/kg/die, nel macaco a ≥ 10 mg/kg/die). Tutte queste alterazioni sono state considerate causate dall'azione farmacologica di irbesartan. Per quanto riguarda le dosi terapeutiche di irbesartan impiegate nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari renali non sembra avere alcuna rilevanza.

Non vi era alcuna evidenza di mutagenicità, clastogenicità o cancerogenicità.

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

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

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Carbossimetilcellulosa calcica
Silice anidra colloidale
Povidone
Sodio amido glicolato Tipo A
Talco
Magnesio stearato

Film di rivestimento:
Idrossipropilmetilcellulosa 15 cP (E464)
Lattosio monoidrato
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PE trasparente rivestito con PVDC/foglio di alluminio.
Confezione: 28,56 e 98
Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto inutilizzato e gli altri materiali di rifiuto devono essere smaltiti secondo le disposizioni locali.

7.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Wynyard Park House
Wynyard Avenue Wynyard Billingham TS22 5TB
Regno Unito

8.0 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040936027 - "150 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister pvdc/pvc/pe/al
040936066 - "150 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister pvdc/pvc/pe/al
040936078 - "150 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister pvdc/pvc/pe/al

9.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan Macleods Pharma 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 300 mg di irbesartan.

Eccipiente con effetto noto:

Contiene 3,0 mg di lattosio monoidrato per compressa

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, ovali, di colore bianco-biancastro, con impresso "ML 96" su un solo lato (dimensioni, circa 17,2 x 9,2 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Trattamento della malattia renale nei pazienti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2, come parte di un regime con medicinale antipertensivo (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata e la dose di mantenimento abituali sono di 150 mg una volta al giorno, con o senza cibo. Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film alla dose di 150 mg una volta al giorno fornisce solitamente un controllo della pressione arteriosa nelle 24 ore superiore rispetto alla dose di 75 mg. Si consiglia tuttavia di iniziare la terapia con 75 mg, soprattutto nei pazienti sotto emodialisi e nell'anziano oltre 75 anni d'età.

Nei pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg una volta al giorno, la dose di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film può essere aumentata a 300 mg. In alternativa, è possibile aggiungere altri agenti antipertensivi (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). In particolare, l'aggiunta di un diuretico come ad esempio idroclorotiazide ha mostrato di possedere un effetto additivo assieme a Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, per il trattamento della malattia renale avviare la terapia con 150 mg di irbesartan una volta al giorno, quindi titolare fino a 300 mg una volta al giorno come dose di mantenimento raccomandata. La dimostrazione del vantaggio renale di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 si basa su studi in cui irbesartan è stato associato ad altri agenti antipertensivi, se necessario, per raggiungere la pressione arteriosa desiderata (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Popolazioni speciali

Disfunzione renale: Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con funzione renale compromessa. Considerare una dose di avvio inferiore (75 mg) nei pazienti sottoposti a emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

Disfunzione epatica: Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata. Non ci sono esperienze cliniche nei pazienti con disfunzione epatica grave.

Popolazione anziana: Sebbene vada considerato un avvio della terapia con 75 mg nei pazienti di oltre 75 anni di età, non sono generalmente necessari aggiustamenti del dosaggio nell'anziano.

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

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

L'uso concomitante di Irbesartan compresse rivestite con film con prodotti contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione della funzionalità renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <60 ml/min/1,73m²) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Deplezione del volume intravascolare: Si possono avere sintomi di ipotensione, soprattutto dopo la prima dose, nei pazienti ipovolemici e/o con iposodiemia a causa di intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali condizioni devono essere corrette prima di somministrare Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film.

Ipertensione nefrovascolare: Esiste un rischio aumentato di grave ipotensione e insufficienza renale quando pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale nell'unico rene funzionante vengono trattati con medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sebbene ciò non sia documentato nel caso di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film, è prevedibile un effetto simile con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Disfunzione renale e trapianto renale: Quando Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film viene usato in pazienti con funzione renale compromessa, si raccomanda un monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio e creatinina. Non ci sono esperienze relative alla somministrazione di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film nei pazienti con trapianto renale recente.

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

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

Vi sono evidenze che l'uso concomitante di ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumentano il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e ridotta funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta). Pertanto non si raccomanda il duplice blocco del RAAS attraverso l'associazione di ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia con duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, questa deve avvenire sotto la supervisione di uno specialista ed essere soggetta a monitoraggio attento e frequente della funzione renale, degli elettroliti e della pressione arteriosa. Gli ACE inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati in associazione in pazienti con nefropatia diabetica.

Iperpotassiemia: Come nel caso di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, durante il trattamento con Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film si può verificare iperpotassiemia, soprattutto in presenza di disfunzione renale, proteinuria manifesta dovuta a malattia renale diabetica e/o insufficienza cardiaca. Si raccomanda uno stretto monitoraggio del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.5).

Litio: La combinazione di litio e Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: Come per altri vasodilatatori è richiesta particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario: In genere, i pazienti con aldosteronismo primario non rispondono ai medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. In questo caso, non è quindi raccomandato l'uso di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film.

In generale: Nei pazienti in cui il tono vasale e la funzione renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave o con nefropatia sottostante, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o con antagonisti del recettore 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 nei pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica può determinare infarto miocardico o ictus.

Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, irbesartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione arteriosa nei soggetti di razza nera rispetto ad altre razze, probabilmente a causa della maggiore prevalenza di stati caratterizzati da bassi livelli di renina nella popolazione nera ipertesa (vedere paragrafo 5.1).

Gravidanza: La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a un trattamento antipertensivo alternativo, con profilo di sicurezza comprovato 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: Il film che riveste questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, come deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono prendere questo medicinale.

Popolazione pediatrica: Irbesartan è stato studiato nelle popolazioni pediatriche di età compresa fra 6 e 16 anni, ma non sono ancora disponibili dati sufficienti per sostenere un'estensione dell'uso nel bambino (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Diuretici e altri agenti antipertensivi: Altri agenti antipertensivi possono aumentare gli effetti ipotensivi di irbesartan. Tuttavia, Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film è stato somministrato con sicurezza assieme ad altri agenti antipertensivi come ad esempio betabloccanti, calcio-antagonisti ad azione prolungata e diuretici tiazidici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può determinare ipovolemia e un rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film (vedere paragrafo 4.4).

Prodotti contenenti aliskiren o ACE inibitori: I dati clinici hanno mostrato 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 frequenza maggiore di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e ridotta funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente che agisce sul RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio: In base all'esperienza con altri medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti salini contenenti potassio o altri medicinali in grado di aumentare i livelli sierici di potassio (ad es. eparina) può causare incrementi del potassio sierico. Per questa ragione, il loro uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Litio: Durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sono stati riscontrati aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. Effetti simili sono stati finora documentati molto raramente con irbesartan. Per questa ragione, tale associazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Qualora tale associazione fosse necessaria, si raccomanda di monitorare accuratamente i livelli sierici di litio.

Farmaci antinfiammatori non steroidei: Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (cioè, inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico [> 3 g/die] e FANS non selettivi), si può avere un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-inibitori, l'uso simultaneo di antagonisti dell'angiotensina II e FANS può portare a un maggiore rischio di peggioramento della funzione renale, tra cui possibile insufficienza renale acuta e aumento del potassio sierico, particolarmente nei pazienti con preesistente funzione renale inadeguata. L'associazione deve essere quindi somministrata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e sottoposti, dopo l'avvio della terapia combinata, a stretto monitoraggio della funzione renale da ripetere poi periodicamente.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: Negli studi clinici, la farmacocinetica di irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan viene metabolizzato principalmente da CYP2C9 e, per una quota minore, mediante glucuronizzazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative quando irbesartan veniva somministrato insieme a warfarin, un medicinale metabolizzato da CYP2C9. Non sono stati valutati gli effetti sulla farmacocinetica di irbesartan degli induttori di CYP2C9, come la rifampicina. La farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla cosomministrazione di irbesartan.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi e, tuttavia, non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), è verosimile che vi siano rischi simili per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a un trattamento antipertensivo alternativo, con profilo di sicurezza comprovato 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 la terapia con AIIRA durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità (ridotta funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia). (Vedere paragrafo 5.3).

In caso di esposizione agli AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione 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:

Non essendo disponibili dati su Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film durante l'allattamento al seno, l'uso non è raccomandato e si devono preferire terapie alternative con profili di sicurezza migliori durante l'allattamento, specialmente in caso di neonati o prematuri.

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

Fertilità:

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In relazione 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 occasionalmente possono verificarsi capogiri o stanchezza durante il trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

In studi controllati con placebo su pazienti ipertesi, l'incidenza totale degli eventi avversi non è stata differente tra il gruppo con irbesartan (56,2%) e quello con placebo (56,5%). L'interruzione dovuta a qualsiasi evento avverso clinico o di laboratorio era meno frequente per i pazienti trattati con irbesartan (3,3%) rispetto a quelli trattati con placebo (4,5%). L'incidenza degli eventi avversi non era correlata alla dose (nell'intervallo di dosaggio raccomandato), al sesso, l'età, la razza o la durata del trattamento.

Nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria e funzione renale normale, sono stati riportati capogiri ortostatici e ipotensione ortostatica nello 0,5% dei pazienti (cioè non comuni), ma più del placebo.

La seguente tabella presenta le reazioni farmacologiche avverse riportate negli studi controllati con placebo in cui 1965 pazienti ipertesi avevano ricevuto irbesartan. I termini contrassegnati da un asterisco (*) indicano le reazioni avverse che sono state segnalate in aggiunta in >2% dei pazienti ipertesi diabetici con insufficienza renale cronica e proteinuria manifesta, e più del placebo.

La frequenza degli eventi avversi viene definita utilizzando la seguente convenzione: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rari (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), molto rari ($< 1/10\ 000$). All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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

Disturbi del sistema immunitario:

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: iperpotassiemia

Patologie del sistema nervoso:

Comune: capogiro, vertigine ortostatica(*)

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, dispesia/bruciore

Non nota: disgeusia

Patologie epatobiliari:

Non comune: ittero

Non nota: epatite, disfunzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non nota: vasculite leucocitoclastica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: dolore muscoloscheletrico

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

Patologie renali e urinarie:

Non nota: funzione renale compromessa inclusi casi di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzione sessuale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: 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 franca, l'iperpotassiemia ($> 5,5$ 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.

Popolazione pediatrica:

In uno studio clinico randomizzato su 318 bambini ed adolescenti ipertesi, tra i 6 e i 16 anni di età, durante la fase in doppio cieco di tre settimane, si sono verificate le seguenti reazioni avverse: cefalea (7,9%), ipotensione (2,2%), capogiro (1,9%), tosse (0,9%). Nel periodo in aperto di 26 settimane di questo studio clinico, le più frequenti anomalie di laboratorio 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, 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 fino a 900 mg/die per 8 settimane non ha rivelato alcuna tossicità. Le principali manifestazioni del sovradosaggio attese sono ipotensione e tachicardia. Eventualmente anche bradicardia. Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio da Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione dell'emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utile il carbone attivo. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, monoterapia.
Codice ATC: C09C A04.

Meccanismo d'azione: Irbesartan è un potente antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) attivo per via orale. Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT₁, indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo dei recettori dell'angiotensina-II (AT₁) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II e una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. I livelli di potassio sierico non sono significativamente influenzati da irbesartan come monoterapico alle dosi raccomandate. Irbesartan non inibisce l'ACE (chinasin-II), un enzima che genera angiotensina II e degrada anche la bradichinina nei suoi metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività.

Efficacia clinica:

Iperensione:

Irbesartan riduce la pressione arteriosa alterando in modo minimo la frequenza cardiaca. La diminuzione della pressione arteriosa è dose-correlata per la monosomministrazione giornaliera, con una tendenza verso il plateau con dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno abbassano la pressione arteriosa in posizione supina o seduta al punto di valle (cioè, 24 ore dopo il dosaggio) per una media di 8-13/5-8 mmHg (sistolica/diastolica), un effetto superiore a quello osservato con il placebo. Il picco nella riduzione della pressione arteriosa si ottiene 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto ipotensivo viene mantenuto per almeno 24 ore. A 24 ore, la riduzione della pressione arteriosa era del 60-70% rispetto alle corrispondenti risposte diastoliche e sistoliche di picco alle dosi raccomandate. Una dose di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto risposte al punto di valle e medie delle 24 ore del tutto simili a una somministrazione della stessa quantità di medicinale in 2 dosi rificate.

L'effetto ipotensivo di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film è evidente entro 1-2 settimane, con l'effetto massimo a 4-6 settimane dall'inizio della terapia. Gli effetti antipertensivi restano conservati nella terapia a lungo termine. Dopo la sospensione della terapia, la pressione arteriosa torna gradualmente al valore iniziale. Non è stata osservata ipertensione di rimbalzo.

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

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

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

Popolazione pediatrica

La riduzione della pressione arteriosa con le dosi titolate desiderate di irbesartan di 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 e adolescenti di età compresa tra 6 ed 16 anni d'età ipertesi o a rischio (diabetici, anamnesi familiare di ipertensione). Al termine delle tre settimane, la riduzione media rispetto al valore iniziale della variabile primaria di efficacia, cioè la pressione arteriosa sistolica da seduto (SeSBP) al punto di valle, è stata di 11,7 mmHg (dose bassa), 9,3 mmHg (dose media) e 13,2 mmHg (dose alta). Non si è osservata alcuna differenza significativa tra queste dosi. La variazione media aggiustata della pressione arteriosa diastolica da seduto (SeDBP) al punto di valle è stata la seguente: 3,8 mmHg (dose bassa), 3,2 mmHg (dose media) e 5,6 mmHg (dose alta). Nel successivo periodo di due settimane, durante il quale i pazienti sono stati nuovamente randomizzati a ricevere il medicinale o il placebo, quelli trattati con il placebo hanno avuto incrementi pari a 2,4 mmHg nella SeSBP e 2,0 mmHg nella SeDBP rispetto a variazioni rispettivamente di +0,1 e -0,3 mmHg nei pazienti trattati con tutte le dosi di irbesartan (vedere paragrafo 4.2).

Iperensione e diabete di tipo 2 con malattia renale:

Lo studio "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra che irbesartan rallenta la progressione della malattia renale nei pazienti con insufficienza renale cronica e proteinuria manifesta. IDNT è stato uno studio controllato, in doppio cieco, sulla morbilità e mortalità che ha confrontato Irbesartan compresse rivestite con film, amlodipina e placebo. Lo studio ha valutato gli effetti a lungo termine (media 2,6 anni) di Irbesartan compresse rivestite con film sulla progressione della malattia renale e sulla mortalità per tutte le cause in 1715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria ≥ 900 mg/die e creatinina sierica compresa tra 1,0 e 3,0 mg/dl. Le dosi dei pazienti sono state titolate da 75 mg fino alla dose di mantenimento di 300 mg di Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film, e da 2,5 mg fino a 10 mg di amlodipina o del placebo, come tollerato.

Generalmente, i pazienti di tutti i gruppi di trattamento hanno ricevuto 2-4 agenti antipertensivi (ad es. diuretici, betabloccanti, alfabloccanti) per raggiungere la pressione arteriosa desiderata $\leq 135/85$

mmHg o una riduzione di 10 mmHg nella pressione arteriosa sistolica se il valore iniziale era > 160 mmHg. Il sessanta per cento (60%) dei pazienti nel gruppo con placebo ha raggiunto questa pressione arteriosa desiderata, laddove il numero era del 76% nel gruppo con irbesartan e del 78% in quello con amlodipina. Irbesartan ha ridotto significativamente il rischio relativo nell'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 con irbesartan ha raggiunto l'endpoint primario composito renale in confronto al 39% nel gruppo con placebo e al 41% nel gruppo con amlodipina (20% di riduzione del rischio relativo verso il placebo [p=0,024] e 23% di riduzione nel rischio relativo rispetto all'amlodipina [p= 0,006]. Quando ogni componente dell'endpoint primario è stato analizzato singolarmente, non si è osservato alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause, mentre si sono notate una tendenza positiva nella riduzione dell'ESRD e una significativa riduzione nel raddoppio della creatinina sierica.

Per valutare l'effetto del trattamento, sono stati analizzati i sottogruppi sesso, razza, età, durata del diabete, pressione arteriosa iniziale, creatinina sierica e tasso di escrezione di albumina. Nei sottogruppi donne e pazienti di razza nera, che rappresentavano rispettivamente il 32% e il 26% della popolazione totale in studio, non si è reso evidente alcun beneficio 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 alcuna differenza tra i tre gruppi nella popolazione totale, sebbene nel gruppo con irbesartan, rispetto al regime basato sul placebo, sia stata notata un'aumentata incidenza di IM non fatale nelle femmine e una diminuzione della sua incidenza negli uomini. Rispetto al regime basato su amlodipina, in quello basato su irbesartan si è vista un'aumentata incidenza di IM non fatale e di ictus nelle donne, mentre nella popolazione totale è risultata ridotta l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Tuttavia, non è stata identificata una spiegazione appropriata per questi risultati nelle donne.

Lo studio "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra che irbesartan 300 mg ritarda la progressione verso la proteinuria manifesta nei pazienti con microalbuminuria. IRMA 2 è stato un studio di morbilità, in doppio cieco, controllato con placebo, 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 Macleods Pharma compresse rivestite con film sulla progressione a proteinuria clinica (manifesta) (tasso di escrezione urinaria di albumina [UAER] $>$ 300 mg/die e aumento nella UAER di almeno il 30% rispetto al valore iniziale). La pressione arteriosa desiderata era \leq 135/85 mmHg. Per consentire il raggiungimento della pressione arteriosa desiderata sono stati aggiunti, se necessario, altri agenti antipertensivi (ma non ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II e calcio-antagonisti diidropiridinici). Mentre in tutti i gruppi di trattamento è stata raggiunta una pressione arteriosa simile, un numero inferiore di soggetti nel gruppo con irbesartan 300 mg (5,2%) rispetto al placebo (14,9%) o nel gruppo con irbesartan 150 mg (9,7%), ha raggiunto l'endpoint della proteinuria manifesta, dimostrando una riduzione nel rischio relativo del 70% rispetto al placebo (p=0,0004) per la dose maggiore. Durante i primi tre mesi di trattamento, non è stato osservato un parallelo miglioramento nella velocità di filtrazione glomerulare (VFG). Il rallentamento nella progressione verso la proteinuria clinica è stato evidente già dopo tre mesi ed è continuato durante un periodo di 2 anni. La regressione alla normoalbuminuria ($<$ 30 mg/die) è stata più frequente nel gruppo con Irbesartan Macleods Pharma compresse rivestite con film 300 mg (34%) rispetto al gruppo con placebo (21%).

Duplici blocchi del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS): Due ampi studi randomizzati, 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 dell'associazione di un ACE inibitore con un antagonista del recettore

dell'angiotensina II. ONTARGET era uno studio condotto in pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito di tipo 2 accompagnato da evidenze di danno ad un organo maggiore. VANEPHRON-D era uno studio in pazienti con diabete mellito di tipo II e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno mostrato un beneficio significativo sugli esiti renali e/o cardiovascolari e sulla mortalità, mentre è stato osservato un aumentato rischio di iperpotassiemia, lesione renale acuta e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Considerate le proprietà farmacodinamiche simili, questi risultati sono rilevanti anche per altri ACE inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Pertanto nei pazienti con nefropatia diabetica, gli ACE inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati in concomitanza.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) era uno studio disegnato per testare i benefici di aggiungere aliskiren ad una terapia standard con 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 terminato anticipatamente a causa dell'aumentato rischio di esiti avversi. La morte cardiovascolare e l'ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo trattato con aliskiren rispetto al gruppo trattato con placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riferiti più di frequente nel gruppo con aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: gli studi sulla biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la biodisponibilità di irbesartan. Il legame alle proteine plasmatiche è pari a circa il 96%, con una quota di legame del tutto trascurabile agli emocomponenti cellulari. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri. Dopo la somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C , l'80-85% della radioattività plasmatica circolante è attribuibile a irbesartan immutato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante glucuronidazione e ossidazione. Il metabolita circolante principale è irbesartan glucuronide (circa il 6%). Gli studi *in vitro* indicano che irbesartan viene soprattutto ossidato tramite il complesso citocromo P450-isoenzima CYP2C9, mentre l'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile.

Nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, irbesartan mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale alla dose. Con dosi superiori a 600 mg (due volte la dose massima raccomandata) si è osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale, il cui meccanismo resta sconosciuto. Le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance totale e quella renale sono, rispettivamente, di 157-176 ml/min e 3-3,5 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 con monosomministrazione giornaliera. Dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere si osserva un limitato accumulo di irbesartan nel plasma (< 20%). In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche di irbesartan un po' più alte nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita e neppure nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e Cmax di irbesartan sono risultati anch'essi un po' più alti nei pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). In ogni caso, l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti anziani.

Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo la somministrazione orale o IV di irbesartan ^{14}C , il 20% circa della radioattività è rinvenuta nell'urina,

mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose viene escreta nell'urina come irbesartan immodificato.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di irbesartan è stata valutata su 23 bambini ipertesi dopo somministrazione di dosi giornaliere singole e multiple di irbesartan (2 mg/kg) fino alla dose massima giornaliera di 150 mg per quattro settimane. Di quei 23 bambini, 21 erano valutabili per il confronto con la farmacocinetica degli adulti (dodici bambini avevano più di 12 anni, nove avevano un'età compresa tra 6 e 12 anni). I risultati hanno mostrato che C_{max}, AUC e velocità di clearance erano comparabili con i valori osservati nei pazienti adulti che stavano ricevendo 150 mg di irbesartan al giorno. Dopo monosomministrazioni giornaliere ripetute è stato osservato un limitato accumulo di irbesartan nel plasma (18%).

Disfunzione renale: Nei pazienti con disfunzione renale o sottoposti a emodialisi, i parametri farmacocinetici di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

Disfunzione epatica: Nei pazienti con cirrosi lieve-moderata, i parametri farmacocinetici di irbesartan non risultano significativamente modificati.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ai dosaggi utilizzati in clinica non si riscontrano evidenze di tossicità anomala sistemica o dell'organo bersaglio. Negli studi di sicurezza non clinici, dosi elevate di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nel ratto e ≥ 100 mg/kg/die nel macaco) hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate (≥ 500 mg/kg/die), irbesartan ha indotto nel ratto e nel macaco alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubulare, tubuli basofili, concentrazioni plasmatiche aumentate di urea e creatinina) che sono considerate secondarie all'effetto ipotensivo del medicinale, che comporta una diminuzione della perfusione renale. Inoltre, irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (nel ratto a ≥ 90 mg/kg/die, nel macaco a ≥ 10 mg/kg/die). Tutte queste alterazioni sono state considerate causate dall'azione farmacologica di irbesartan. Per quanto riguarda le dosi terapeutiche di irbesartan impiegate nell'uomo, l'iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari renali non sembra avere alcuna rilevanza.

Non vi era alcuna evidenza di mutagenicità, clastogenicità o cancerogenicità.

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

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

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Carbossimetilcellulosa calcica
Silice anidra colloidale
Povidone
Sodio amido glicolato Tipo A
Talco
Magnesio stearato

Film di rivestimento:
Idrossipropilmetilcellulosa 15 cP (E464)
Lattosio monoidrato
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PE trasparente rivestito con PVDC/foglio di alluminio.
Confezione: 28, 56 e 98

Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto inutilizzato e gli altri materiali di rifiuto devono essere smaltiti secondo le disposizioni locali.

7.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Wynyard Park House
Wynyard Avenue Wynyard Billingham TS22 5TB
Regno Unito

8.0 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040936039 - "300 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister pvdc/pvc/pe/al
040936080 - "300 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister pvdc/pvc/pe/al
040936092 - "300 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister pvdc/pvc/pe/al

9.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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