

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan e Idroclorotiazide Macleods Pharma 300 mg/25 mg compresse

Irbesartan e Idroclorotiazide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVE E QUANTITATIVA

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

Eccipienti: contiene lattosio monoidrato

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Comprese rivestite con film, ovali, color rosa, con impresso "ML 32" su un solo lato e liscio sull'altro lato

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

L'associazione a dose fissa è indicata nei pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da irbesartan o idroclorotiazide da soli (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

Può essere raccomandata la titolazione del dosaggio con i singoli principi attivi (irbesartan e idroclorotiazide).

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

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

Dosaggi superiori a 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide una volta al giorno non sono raccomandati.

Quando necessario, Irbesartan e Idroclorotiazide compresse può essere somministrato con altri medicinali antipertensivi (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### Popolazioni speciali

Compromissione renale: data la presenza della componente idroclorotiazide, Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questa popolazione, i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione renale e clearance della creatinina  $\geq$  30 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione epatica: Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non è indicato nei pazienti con disfunzione epatica grave. I tiazidici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti anziani: non sono necessari aggiustamenti del dosaggio di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse nei pazienti anziani.

Pazienti pediatrici: Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1) o altre sostanze derivate dalla sulfonamide (l'idroclorotiazide è un derivato della sulfonamide)
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia
- Compromissione epatica grave, cirrosi biliare e colestasi
- L'uso concomitante di Irbesartan e Idroclorotiazide Macleods Pharma con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GRF) < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione, pazienti ipovolemici: nei pazienti ipertesi senza altri fattori di rischio per l'ipotensione, l'associazione di irbesartan e idroclorotiazide è stata raramente associata a ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici e/o con iposodiemia a causa di intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. In

tali casi, la condizione di base deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse.

Stenosi dell'arteria renale, ipertensione renovascolare: esiste un rischio aumentato di grave ipotensione e insufficienza renale quando pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale con un solo rene funzionante vengono trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti del recettore dell'angiotensina-II. Sebbene ciò non sia documentato nel caso di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse, un effetto simile è prevedibile.

Compromissione renale e trapianto renale: quando Irbesartan e Idroclorotiazide compresse viene usato in pazienti con funzione renale compromessa, si raccomanda un monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono esperienze relative alla somministrazione di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse nei pazienti con trapianto renale recente. Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non deve essere usato nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con compromissione renale si può riscontrare un'iperazotemia indotta dai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione renale e clearance della creatinina  $\geq$  30 ml/min. Tuttavia, nei pazienti con compromissione renale lieve-moderata (clearance della creatinina  $\geq$  30 ml/min ma < 60 ml/min), l'associazione a dose fissa deve essere somministrata con cautela.

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

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

Compromissione epatica: i tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o con malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori dell'equilibrio idrico ed elettrolitico possono far precipitare un coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse nei pazienti con compromissione epatica.

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 e Idroclorotiazide compresse.

Effetti metabolici ed endocrini: la terapia con tiazidici può compromettere la tolleranza al glucosio. Nei pazienti diabetici può essere necessario adattare le dosi di insulina o di farmaci ipoglicemizzanti orali. Durante la terapia con i tiazidici può rendersi manifesto un diabete mellito latente.

Incrementi nei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati con l'uso dei diuretici tiazidici, ma con la dose di 12,5 mg presente in Irbesartan e Idroclorotiazide compresse sono stati segnalati effetti minimi o nulli.

In alcuni pazienti trattati con i tiazidici si possono verificare casi di iperuricemia o crisi di gotta.

Squilibrio elettrolitico: come per tutti i pazienti in terapia diuretica, si raccomanda un controllo periodico a intervalli adeguati degli elettroliti sierici.

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono indurre squilibri idrici o elettrolitici (ipopotassiemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica). Sintomi di allarme per uno squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, dolore o crampi ai muscoli, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito.

Sebbene l'uso dei diuretici tiazidici possa causare ipopotassiemia, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipopotassiemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, sottoposti a intensa diuresi, che ricevono un insufficiente apporto orale di elettroliti e nei pazienti sotto concomitante terapia con corticosteroidi o ACTH. Al contrario, data la presenza della componente irbesartan in Irbesartan e Idroclorotiazide compresse, può manifestarsi un'iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito.

Si raccomanda un adeguato monitoraggio del potassio sierico nei pazienti a rischio. Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti salini contenenti potassio, devono essere somministrati con cautela in concomitanza con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse (vedere paragrafo 4.5).

Non c'è alcuna evidenza che irbesartan possa ridurre o prevenire l'iposodiemia indotta dai diuretici. Il deficit di cloruro è generalmente lieve e non richiede alcun trattamento.

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

È stato visto che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, con conseguente ipomagneemia.

Litio: la combinazione di litio e Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Test antidoping: l'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può dare risultati positivi all'esame antidoping.

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. 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.

Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide si possono manifestare in pazienti con o senza anamnesi di allergie o asma bronchiale. Tuttavia, tali reazioni sono più probabili nei primi.

Con l'uso dei diuretici tiazidici sono state descritte l'insorgenza o il peggioramento del lupus eritematoso sistemico.

Con l'uso dei diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni da fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda quindi di interrompere la terapia se, durante il trattamento, si verificasse una reazione da fotosensibilizzazione. Se il riavvio del trattamento diuretico viene ritenuto necessario, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o agli UVA artificiali.

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: questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, come deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Miopia Acuta o Glaucoma Secondario Acuto ad Angolo-Chiuso: farmaci a base di sulfonamide o farmaci derivanti da sulfonamide possono causare una reazione di idiosincrasia, con conseguente miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo-chiuso. Sebbene l'idroclorotiazide è una sulfonamide, finora sono stati riportati solo casi isolati di glaucoma acuto ad angolo chiuso con idroclorotiazide. I sintomi comprendono insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e in genere si manifestano da poche ore a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso se non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento principale è sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Storia di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline possono considerarsi fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso (vedere paragrafo 4.8).

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

Altri agenti antipertensivi: l'effetto antipertensivo di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse può aumentare con l'uso concomitante di altri agenti antipertensivi. Irbesartan e idroclorotiazide (a dosaggi fino a 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide) sono stati somministrati con sicurezza assieme ad altri agenti antipertensivi, compresi calcio-antagonisti e beta-bloccanti adrenergici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può determinare ipovolemia e, se

questa non viene corretta prima, può comportare un rischio di ipotensione all'inizio della terapia con irbesartan con o senza diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.4).

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

Litio: sono stati riscontrati aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Effetti simili sono stati finora documentati molto raramente con irbesartan. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici e così il rischio di tossicità da litio può essere aumentato con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse. Per questa ragione, l'associazione di litio e Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Qualora tale associazione fosse necessaria, si raccomanda di monitorare accuratamente i livelli sierici di litio.

Medicinali che influenzano i livelli del potassio: la deplezione di potassio determinata da idroclorotiazide è attenuata dall'effetto di risparmio del potassio indotto da irbesartan. Tuttavia, questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico può essere potenziato da altri medicinali associati a perdita di potassio e ipopotassiemia (ad es. altri diuretici potassiuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica). Al contrario, in base all'esperienza con altri medicinali che riducono l'attività del 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 sodica) può causare incrementi della potassiemia. Si raccomanda un monitoraggio adeguato del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico: quando si somministra Irbesartan e Idroclorotiazide compresse in associazione con medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (ad es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

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, inclusa possibile insufficienza renale acuta e un aumento del potassio sierico, particolarmente nei pazienti con preesistente modesta funzione renale. 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.

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

*Alcol:* si può verificare il potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

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

*Resine colestiramina e colestipolo:* l'assorbimento dell'idroclorotiazide è peggiorato in presenza di resine a scambio anionico. Irbesartan e Idroclorotiazide compresse deve essere preso almeno un'ora prima o quattro ore dopo questi medicinali.

*Corticosteroidi, ACTH:* possibile aumento della deplezione elettrolitica, in particolare ipopotassiemia.

*Glicosidi digitalici:* l'ipopotassiemia o l'ipomagnesemia indotte dai tiazidici favoriscono la comparsa di aritmie cardiache da digitale (vedere paragrafo 4.4).

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

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

*Miorilassanti scheletrici non depolarizzanti (ad es. tubocurarina):* l'effetto dei miorilassanti scheletrici non depolarizzanti può essere potenziato dall'idroclorotiazide.

*Medicinali antigottosi:* può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antigottosi, dato che l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La cosomministrazione dei diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

*Sali di calcio:* i diuretici tiazidici possono aumentare i livelli di calcio sierici a causa di una diminuzione dell'escrezione. Se è necessario somministrare integratori di calcio o medicinali risparmiatori di calcio (ad es. terapia con vitamina D), monitorare la calcemia e modificare di conseguenza il dosaggio del calcio.

*Carbamazepina:* l'uso concomitante di carbamazepina e idroclorotiazide è stato associato con il rischio di iponatremia sintomatica. Gli elettroliti devono essere controllati durante l'uso concomitante. Se possibile, deve essere utilizzata un'altra classe di diuretici.

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

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza:

*Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA):*

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. 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), simili rischi possono esistere anche 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).

Se dovesse verificarsi un'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).

*Idroclorotiazide:* esiste un'esperienza limitata sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, soprattutto nel primo trimestre. Gli studi su animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Dato il meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo impiego durante il secondo e terzo trimestre può compromettere la perfusione fetoplacentare e causare effetti sul feto e sul neonato, quali ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia. L'idroclorotiazide non deve essere usata in caso di edema gravidico, ipertensione gestazionale o pre-



eclampsia, dato il rischio di riduzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale nella donna in gravidanza, salvo nei rari casi in cui non esistono altri trattamenti possibili.

Dato che Irbesartan e Idroclorotiazide compresse contiene idroclorotiazide, non se ne raccomanda l'uso durante il primo trimestre di gravidanza. Prima di pianificare una gravidanza, considerare il passaggio a un trattamento alternativo appropriato.

#### Allattamento:

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA): poiché non sono disponibili dati riguardanti Irbesartan e Idroclorotiazide Macleods 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 e prematuri.

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

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

Idroclorotiazide: idroclorotiazide viene escretata nel latte umano in piccoli quantitativi. I tiazidici ad alto dosaggio causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Irbesartan e Idroclorotiazide Macleods durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Irbesartan e Idroclorotiazide Macleods viene utilizzato durante l'allattamento al seno, le dosi vanno ridotte il più possibile.

#### 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 e Idroclorotiazide compresse 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 dell'ipertensione.

### **4.8 Effetti indesiderati**

L'associazione irbesartan/idroclorotiazide:

Tra 898 pazienti ipertesi che avevano ricevuto varie dosi di Irbesartan e Idroclorotiazide (intervallo: da 37,5 mg/6,25 mg fino a 300 mg/25 mg) in studi controllati con placebo, il 29,5% dei pazienti ha sperimentato eventi avversi. Le ADR riferite con maggiore frequenza erano capogiri (5,6%), affaticamento (4,9%), nausea/vomito (1,8%) e disturbi della minzione (1,4%). Inoltre, negli studi sono stati anche spesso osservati aumenti dell'azotemia (BUN) (2,3%), della creatininchinasi (1,7%) e della creatinina (1,1%).

La Tabella 1 fornisce le reazioni avverse da segnalazioni spontanee e osservati negli studi controllati con placebo.

La frequenza delle reazioni avverse viene definita utilizzando la seguente convenzione:

molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara (da  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), molto rara ( $< 1/10\ 000$ ). All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<b>Tabella 1:</b> reazioni avverse negli studi controllati con placebo e da segnalazioni spontanee		
<i>Indagini:</i>	Comune:	aumenti nell'azotemia (BUN), creatinina e creatinichinasi
	Non comune:	riduzioni nel potassio e nel sodio sierici
<i>Patologie cardiache:</i>	Non comune:	sincope, ipotensione, tachicardia edema
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Comune:	capogiri
	Non comune:	capogiri ortostatici
	Non nota:	cefalea
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	Non nota:	tinnito
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Non nota:	tosse
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune:	nausea/vomito
	Non comune:	diarrea
	Non nota:	dispepsia, disgeusia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Comune:	disturbi della minzione
	Non nota:	funzione renale compromessa tra cui casi isolati di insufficienza renale nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Non comune:	gonfiore delle estremità
	Non nota:	artralgia, mialgia
<i>Patologie del metabolismo e della nutrizione:</i>	Non nota:	iperpotassiemia
<i>Patologie vascolari:</i>	Non comune:	rossore al viso
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Comune:	affaticamento
<i>Patologie del sistema immunitario:</i>	Non nota:	casi di reazioni da ipersensibilità quali angioedema, rash, orticaria
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Non comune:	Ittero
	Non nota:	epatite, anomalie della funzione renale
<i>Patologie del sistema riproduttivo e della</i>	Non comune:	disfunzione sessuale, alterazioni della libido

mammella:

Informazioni addizionali sui singoli componenti: oltre agli eventi avversi descritti sopra per l'associazione, altri eventi avversi riportati precedentemente con uno dei componenti possono essere potenziali eventi avversi con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse. Nelle Tabelle 2 e 3 che seguono, sono elencati gli eventi avversi riportati con i singoli componenti di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse.

**Tabella 2:** reazioni avverse riportate con l'uso di **irbesartan** in monoterapia

<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Non comune:	dolore toracico
--	-------------	-----------------

**Tabella 3:** reazioni avverse riportate con l'uso di **idroclorotiazide** in monoterapia

<i>Indagini:</i>	Non nota:	disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipopotassiemia e iposodiemia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi
<i>Patologie cardiache:</i>	Non noti:	aritmie cardiache
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia aplastica, depressione midollare, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Non nota:	vertigini, parestesia, leggero intontimento, agitazione
<i>Patologie dell'occhio:</i>	Non nota:	visione offuscata transitoria, xantopsia, miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo-chiuso
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Non nota:	sindrome da distress respiratorio (inclusa polmonite ed edema polmonare)
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Non nota:	pancreatite, anoressia, diarrea, stipsi, irritazione gastrica, sialoadenite, perdita dell'appetito
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Non nota:	nefrite interstiziale, disfunzione renale
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	Non nota:	reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica, angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea), reazioni tipo lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, reazioni da fotosensibilità, rash, orticaria
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Non nota:	debolezza, spasmo muscolare

<i>Patologie vascolari:</i>	Non nota:	ipotensione posturale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Non nota:	febbre
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Non nota:	ittero (ittero colestatico intraepatico)
<i>Patologie psichiatriche:</i>	Non nota:	depressione, disturbi del sonno

Gli eventi avversi dose-dipendenti dell'idroclorotiazide (soprattutto disturbi elettrolitici) possono aumentare titolandone il dosaggio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio da Irbesartan e Idroclorotiazide compresse. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione dell'emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utile il carbone attivo. Monitorare spesso gli elettroliti sierici e la creatinina. In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto supino e prontamente reintegrato con sali e fluidi.

Le principali manifestazioni del sovradosaggio da irbesartan sono ipotensione e tachicardia. Eventualmente anche bradicardia.

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

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

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti del recettore dell'angiotensina II, associazioni  
Codice ATC: C09DA04.

Irbesartan e Idroclorotiazide compresse è l'associazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II, irbesartan e un diuretico tiazidico, idroclorotiazide.

L'associazione di questi principi attivi determina un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in misura maggiore rispetto ai singoli componenti.

Irbesartan è un potente antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina II (sottotipo AT<sub>1</sub>) attivo per via orale. Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT<sub>1</sub>, indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II e una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. Nei pazienti non a rischio di squilibrio elettrolitico, la potassiemia non viene significativamente modificata dalla monoterapia con irbesartan ai dosaggi raccomandati (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera l'angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è completamente noto. I tiazidici agiscono sui meccanismi tubulari renali relativi al riassorbimento degli elettroliti, aumentando in modo diretto l'escrezione di sodio e cloruro in quantità sostanzialmente equivalenti. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica e la secrezione di aldosterone, con conseguenti aumenti nelle perdite di potassio e bicarbonato nell'urina e riduzioni del potassio sierico. Presumibilmente bloccando il sistema renina-angiotensina-aldosterone, la cosomministrazione di irbesartan tende a correggere la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con idroclorotiazide, l'inizio della diuresi avviene in 2 ore, il picco dell'effetto si verifica a circa 4 ore, mentre l'azione perdura per circa 6-12 ore.

Agli intervalli di dosaggio terapeutici, l'associazione di idroclorotiazide e irbesartan determina una riduzione additiva dose-dipendente della pressione arteriosa. L'aggiunta di 12,5 mg di idroclorotiazide a 300 mg di irbesartan una volta al giorno in pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan 300 mg da solo, ha determinato un'ulteriore riduzione corretta rispetto al placebo di 6,1 mmHg nella pressione arteriosa diastolica per tutto il periodo considerato (24 ore dopo la somministrazione). L'associazione di irbesartan 300 mg e idroclorotiazide 12,5 mg ha determinato una riduzione complessiva della pressione arteriosa sistolica/diastolica, rispetto al placebo, fino a 13,6/11,5 mmHg.

Dati clinici limitati (7 pazienti su 22) suggeriscono che i pazienti non controllati con l'associazione 300 mg/12,5 mg possano rispondere aumentando la dose a 300 mg/25 mg. In questi pazienti è stato osservato un effetto ipotensivo incrementale, sia sulla pressione arteriosa sistolica (PAS) che sulla pressione arteriosa diastolica (PAD) (rispettivamente 13,3 e 8,3 mmHg).

Nei pazienti con ipertensione lieve-moderata, la monosomministrazione giornaliera con 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide ha prodotto una riduzione media corretta rispetto al placebo di 12,9/6,9 mmHg nella pressione arteriosa sistolica/diastolica per tutto il periodo considerato (24 ore dopo la somministrazione). Il picco è stato raggiunto a 3-6 ore. Il monitoraggio continuo della pressione arteriosa nelle 24 ore evidenzia che l'associazione costituita da 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide in monosomministrazione giornaliera produce una riduzione costante dei valori pressori nelle 24 ore, con una riduzione sistolica/diastolica media

nelle 24 ore, rispetto al placebo, di 15,8/10,0 mmHg. Misurato nello stesso modo, l'effetto valle/picco di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse 150 mg/12,5 mg è risultato del 100%. Misurato con bracciale durante le visite ambulatoriali, l'effetto valle/picco è stato del 68% per Irbesartan e Idroclorotiazide compresse 150 mg/12,5 mg e del 76% per Irbesartan e Idroclorotiazide compresse 300 mg/12,5 mg. Questi effetti delle 24 ore sono stati osservati senza eccessivo abbassamento della pressione arteriosa al picco e sono coerenti con la riduzione sicura ed efficace ottenuta con la monosomministrazione giornaliera.

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

L'effetto di riduzione della pressione arteriosa di irbesartan associato a idroclorotiazide si manifesta dopo la prima dose ed è sostanzialmente presente entro 1-2 settimane, con il massimo effetto raggiunto entro 6-8 settimane. Negli studi a lungo termine, l'effetto di Irbesartan e Idroclorotiazide si è mantenuto costante per oltre un anno. Sebbene non specificatamente studiata con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse, l'ipertensione di rimbalzo non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

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

La risposta a Irbesartan e Idroclorotiazide compresse 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 neri si avvicina a quella dei pazienti non neri.

L'efficacia e la sicurezza di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse come terapia iniziale per l'ipertensione grave (definita come SeDBP  $\geq$  110 mmHg) è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, di 8 settimane, a bracci paralleli. Un totale di 697 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 per ricevere Irbesartan e Idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg oppure irbesartan 150 mg che veniva titolato sistematicamente (prima di trovare la risposta alla dose minima) dopo una settimana a Irbesartan e Idroclorotiazide 300 mg/25 mg oppure a irbesartan 300 mg, rispettivamente.

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

L'obiettivo primario di questo studio era confrontare la percentuale di pazienti in cui la SeDBP veniva controllata (SeDBP < 90 mmHg) alla quinta settimana di trattamento. Il quarantasette virgola due per cento (47,2%) dei pazienti in terapia

combinata ha raggiunto una SeDBP < 90 mmHg rispetto al 33,2 % dei pazienti nel gruppo con irbesartan (p=0,0005). La pressione arteriosa media iniziale era di circa 172/113 mmHg in ogni gruppo di trattamento e le riduzioni nella SeSBP/SeDBP a cinque settimane erano di 30,8/24,0 mmHg e 21,1/19,3 mmHg per Irbesartan e Idroclorotiazide e per il solo irbesartan, rispettivamente (p<0,0001).

La qualità e l'incidenza degli eventi avversi registrata per i pazienti trattati con la terapia combinata era simile al profilo degli eventi avversi per i pazienti in monoterapia. Durante le 8 settimane di trattamento, non sono stati riportati casi di sincope in entrambi i gruppi. Gli eventi avversi riportati nei gruppi di pazienti con terapia combinata e monoterapia sono stati ipotensione 0,6% e 0% e capogiri 2,8% e 3,1%, rispettivamente.

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La cosomministrazione di idroclorotiazide e irbesartan non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica di entrambi i medicinali.

Irbesartan e idroclorotiazide sono agenti attivi per via orale e non richiedono biotrasformazione per essere attivi. Dopo la somministrazione orale di Irbesartan e

Idroclorotiazide compresse, la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% e del 50-80% per irbesartan e per idroclorotiazide rispettivamente. Il cibo non influenza la biodisponibilità di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse. Le concentrazioni plasmatiche di picco si raggiungono 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale di irbesartan e 1-2,5 ore dopo quella di idroclorotiazide.

Il legame alle proteine plasmatiche di irbesartan è pari a circa il 96%, con una quota di legame del tutto trascurabile alle cellule ematiche. Il volume di distribuzione per irbesartan è di 53-93 litri. Il legame alle proteine plasmatiche dell'idroclorotiazide è del 68%, con un volume di distribuzione apparente di 0,83-1,14 l/kg.

Nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, irbesartan mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale alla dose. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg, il cui meccanismo resta sconosciuto. Le clearance totale e quella renale sono rispettivamente di 157-176 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 della 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<sub>max</sub> 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.

L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5 e 15 ore.

Dopo la somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con <sup>14</sup>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. Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo la somministrazione orale o endovenosa di irbesartan <sup>14</sup>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. L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma eliminata rapidamente dai reni. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata entro 24 ore. L'idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non la barriera emato-encefalica e viene escreta nel latte materno.

Compromissione renale: nei pazienti con compromissione renale o sottoposti a emodialisi, i parametri farmacocinetici di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi. Nei pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min, è stato segnalato che l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide aumenta a 21 ore.



Compromissione epatica: nei pazienti con cirrosi lieve-moderata, i parametri farmacocinetici di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati effettuati studi nei pazienti con compromissione epatica grave.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Irbesartan/idroclorotiazide: la potenziale tossicità dell'associazione Irbesartan e Idroclorotiazide dopo somministrazione orale è stata valutata nel ratto e nel macaco in studi di durata fino a 6 mesi. Non ci sono state osservazioni tossicologiche di rilievo per l'uso terapeutico umano.

Le seguenti alterazioni, osservate in ratti e macachi trattati con l'associazione Irbesartan e Idroclorotiazide a 10/10 e a 90/90 mg/kg/die sono state osservate anche con uno dei due medicinali in monoterapia e/o erano secondarie a diminuzioni della pressione arteriosa (non sono state osservate interazioni tossicologiche significative):

- Alterazioni renali, caratterizzate da lievi aumenti dell'urea sierica e della creatinemia e da iperplasia/ipertrofia dell'apparato juxtaglomerulare, che sono conseguenza diretta dell'interazione di irbesartan col sistema renina-angiotensina.
- Lievi diminuzioni dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito).
- Discolorazioni gastriche, ulcere e necrosi focali della mucosa gastrica sono state osservate in pochi ratti durante uno studio di tossicità della durata di 6 mesi con irbesartan 90 mg/kg/die, idroclorotiazide 90 mg/kg/die e Irbesartan e Idroclorotiazide 10/10 mg/kg/die. Tali lesioni non sono state osservate nei macachi.
- Diminuzioni del potassio sierico dovute all'idroclorotiazide e parzialmente prevenute quando questa era somministrata insieme con irbesartan.

La maggior parte degli effetti sopra riportati sembra dovuta all'attività farmacologica di irbesartan (blocco dell'inibizione del rilascio di renina indotto dall'angiotensina-II, con stimolazione delle cellule produttrici di renina) e si verifica anche con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Questi riscontri non sembrano riguardare l'uso delle dosi terapeutiche di Irbesartan e Idroclorotiazide impiegate nell'uomo.

Non sono stati osservati effetti teratogeni nei ratti trattati con l'associazione di irbesartan e idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna. Gli effetti dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati valutati in studi sugli animali, dato che non si hanno evidenze di effetti avversi sulla fertilità negli animali o nell'uomo, sia con irbesartan che con idroclorotiazide, se somministrati da soli.

Tuttavia, un altro antagonista dell'angiotensina-II ha influenzato i parametri di fertilità quando somministrato da solo, in studi sugli animali. Questi riscontri sono stati osservati anche con basse dosi di questo antagonista dell'angiotensina-II quando somministrato insieme all'idroclorotiazide.

Non vi era alcuna evidenza di mutagenicità o clastogenicità con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide. Il potenziale cancerogeno dell'associazione di irbesartan e idroclorotiazide non è stato valutato in studi sugli animali.

Irbesartan: ai dosaggi utilizzati in clinica non si riscontrano evidenze di tossicità anomala sistemica o d'organo bersaglio. Negli studi di sicurezza non clinica, alte dosi

di irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/die nei ratti e  $\geq 100$  mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate ( $\geq 500$  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 (nei ratti a  $\geq 90$  mg/kg/die, nei macachi a  $\geq 10$  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 attinenza.

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, a dosaggi in grado di determinare tossicità materna, compresa la morte, sono stati riscontrati aborto o riassorbimento precoce dell'embrione. Non sono stati osservati effetti teratogeni nel ratto o nel coniglio.

Idroclorotiazide: sebbene siano state osservate evidenze non certe di un effetto genotossico o cancerogeno in alcuni modelli sperimentali, la vasta esperienza d'uso dell'idroclorotiazide nell'uomo non ha evidenziato alcuna correlazione tra il suo impiego e un aumento delle neoplasie.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Calcio carbossimetilcellulosa (ECG-505)

Biossido di silicio colloidale (Aerosil 200)

Povidone (PVP K29/32)

Sodio amido glicolato Tipo A (Glycolys)

Talco

Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa 15 cP (E464)

Lattosio monoidrato

Biossido di titanio (E171)

Glicole polietilenico 3000

Ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo e ossido di ferro nero (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

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

Blister: film in PVC/PE/foglio di alluminio, bianco opaco, rivestito con PVDC, in scatola di cartone.

Confezione: 28 compresse

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

## **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Macleods Pharma UK Limited  
Wynyard Park House,  
Wynyard Avenue, Wynyard,  
Billingham, TS22 5TB,  
Regno Unito.

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

Aic n.

042012031 “300MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM” 28  
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/AL-PVDC

“

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

27/09/2013

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO Determinazione AIFA del**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan e Idroclorotiazide Macleods Pharma 300 mg/12,5 mg compresse

Irbesartan e Idroclorotiazide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti: contiene lattosio monoidrato

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse rivestite con film, ovali, color pesca, con impresso "ML 33 " su un lato e liscio sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

L'associazione a dose fissa è indicata nei pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da irbesartan o idroclorotiazide da soli (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

Può essere raccomandata la titolazione del dosaggio con i singoli principi attivi (irbesartan e idroclorotiazide).

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

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

Dosaggi superiori a 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide una volta al giorno non sono raccomandati.

Quando necessario, Irbesartan e Idroclorotiazide compresse può essere somministrato con altri medicinali antipertensivi (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### Popolazioni speciali

Compromissione renale: data la presenza della componente idroclorotiazide, Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non è raccomandato nei pazienti con disfunzione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questa popolazione, i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione renale e clearance della creatinina  $\geq$  30 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione epatica: Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non è indicato nei pazienti con compromissione epatica grave. I tiazidici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti anziani: non sono necessari aggiustamenti del dosaggio di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse nei pazienti anziani.

Pazienti pediatrici: Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1) o altre sostanze derivate dalla sulfonamide (l'idroclorotiazide è un derivato della sulfonamide)
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia
- Compromissione epatica grave, cirrosi biliare e colestasi

L'uso concomitante di Irbesartan e Idroclorotiazide Macleods Pharma con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GRF) < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione, pazienti ipovolemici: nei pazienti ipertesi senza altri fattori di rischio per l'ipotensione, l'associazione di irbesartan e idroclorotiazide è stata raramente associata a ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici e/o con iposodiemia a causa di intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. In

tali casi, la condizione di base deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse.

Stenosi dell'arteria renale, ipertensione renovascolare: esiste un rischio aumentato di grave ipotensione e insufficienza renale quando pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale con un solo rene funzionante vengono trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti del recettore dell'angiotensina-II. Sebbene ciò non sia documentato nel caso di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse, un effetto simile è prevedibile.

Compromissione renale e trapianto renale: quando Irbesartan e Idroclorotiazide compresse viene usato in pazienti con funzione renale compromessa, si raccomanda un monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono esperienze relative alla somministrazione di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse nei pazienti con trapianto renale recente. Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non deve essere usato nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con funzione renale compromessa si può riscontrare un'iperazotemia indotta dai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione renale e clearance della creatinina  $\geq 30$  ml/min. Tuttavia, nei pazienti con compromissione renale lieve-moderata (clearance della creatinina  $\geq 30$  ml/min ma < 60 ml/min), l'associazione a dose fissa deve essere somministrata con cautela.

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

Compromissione epatica: i tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o con malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori dell'equilibrio idrico ed elettrolitico possono far precipitare un coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse nei pazienti con compromissione epatica.

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 e Idroclorotiazide compresse.

Effetti metabolici ed endocrini: la terapia con tiazidici può compromettere la tolleranza al glucosio. Nei pazienti diabetici può essere necessario adattare le dosi di insulina o di farmaci ipoglicemizzanti orali. Durante la terapia con i tiazidici può rendersi manifesto un diabete mellito latente.

Incrementi nei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati con l'uso dei diuretici tiazidici, ma con la dose di 12,5 mg presente in Irbesartan e Idroclorotiazide compresse sono stati segnalati effetti minimi o nulli.

In alcuni pazienti trattati con i tiazidici si possono verificare casi di iperuricemia o crisi di gotta.

Squilibrio elettrolitico: come per tutti i pazienti in terapia diuretica, si raccomanda un controllo periodico a intervalli adeguati degli elettroliti sierici.

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono indurre squilibri idrici o elettrolitici (ipopotassiemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica). Sintomi di allarme per uno squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, dolore o crampi ai muscoli, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito.

Sebbene l'uso dei diuretici tiazidici possa causare ipopotassiemia, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipopotassiemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, sottoposti a intensa diuresi, che ricevono un insufficiente apporto orale di elettroliti e nei pazienti sotto concomitante terapia con corticosteroidi o ACTH. Al contrario, data la presenza della componente irbesartan in Irbesartan e Idroclorotiazide compresse, può manifestarsi un'iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito.

Si raccomanda un adeguato monitoraggio del potassio sierico nei pazienti a rischio. Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti salini contenenti potassio, devono essere somministrati con cautela in concomitanza con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse (vedere paragrafo 4.5).

Non c'è alcuna evidenza che irbesartan possa ridurre o prevenire l'iposodiemia indotta dai diuretici. Il deficit di cloruro è generalmente lieve e non richiede alcun trattamento.

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

È stato visto che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, con conseguente ipomagneemia.

Litio: la combinazione di litio e Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Test antidoping: l'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può dare risultati positivi all'esame antidoping.

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. 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.

Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide si possono manifestare in pazienti con o senza anamnesi di allergie o asma bronchiale. Tuttavia, tali reazioni sono più probabili nei primi.

Con l'uso dei diuretici tiazidici sono state descritte l'insorgenza o il peggioramento del lupus eritematoso sistemico.

Con l'uso dei diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni da fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda quindi di interrompere la terapia se, durante il trattamento, si verificasse una reazione da fotosensibilizzazione. Se il riavvio del trattamento diuretico viene ritenuto necessario, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o agli UVA artificiali.

**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:** questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, come deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

**Miopia Acuta o Glaucoma Secondario Acuto ad Angolo-Chiuso:** farmaci a base di sulfonamide o farmaci derivanti da sulfonamide possono causare una reazione di idiosincrasia, con conseguente miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo-chiuso. Sebbene l'idroclorotiazide è una sulfonamide, finora sono stati riportati solo casi isolati di glaucoma acuto ad angolo chiuso con idroclorotiazide. I sintomi comprendono insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e in genere si manifestano da poche ore a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso se non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento principale è sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Storia di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline possono considerarsi fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso (vedere paragrafo 4.8).

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

**Altri agenti antipertensivi:** l'effetto antipertensivo di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse può aumentare con l'uso concomitante di altri agenti antipertensivi. Irbesartan e idroclorotiazide (a dosaggi fino a 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide) sono stati somministrati con sicurezza assieme ad altri agenti antipertensivi, compresi calcio-antagonisti e beta-bloccanti adrenergici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può determinare ipovolemia e, se



questa non viene corretta prima, può comportare un rischio di ipotensione all'inizio della terapia con irbesartan con o senza diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.4).

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

Litio: sono stati riscontrati aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Effetti simili sono stati finora documentati molto raramente con irbesartan. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici e così il rischio di tossicità da litio può essere aumentato con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse. Per questa ragione, l'associazione di litio e Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Qualora tale associazione fosse necessaria, si raccomanda di monitorare accuratamente i livelli sierici di litio.

Medicinali che influenzano i livelli del potassio: la deplezione di potassio determinata da idroclorotiazide è attenuata dall'effetto di risparmio del potassio indotto da irbesartan. Tuttavia, questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico può essere potenziato da altri medicinali associati a perdita di potassio e ipopotassiemia (ad es. altri diuretici potassiuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica). Al contrario, in base all'esperienza con altri medicinali che riducono l'attività del 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 sodica) può causare incrementi della potassiemia. Si raccomanda un monitoraggio adeguato del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico: quando si somministra Irbesartan e Idroclorotiazide compresse in associazione con medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (ad es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

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, inclusa possibile insufficienza renale acuta e un aumento del potassio sierico, particolarmente nei pazienti con preesistente modesta funzione renale. 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.

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

*Alcol:* si può verificare il potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

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

*Resine colestiramina e colestipolo:* l'assorbimento dell'idroclorotiazide è peggiorato in presenza di resine a scambio anionico. Irbesartan e Idroclorotiazide compresse deve essere preso almeno un'ora prima o quattro ore dopo questi medicinali.

*Corticosteroidi, ACTH:* possibile aumento della deplezione elettrolitica, in particolare ipopotassiemia.

*Glicosidi digitalici:* l'ipopotassiemia o l'ipomagnesemia indotte dai tiazidici favoriscono la comparsa di aritmie cardiache da digitale (vedere paragrafo 4.4).

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

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

*Miorilassanti scheletrici non depolarizzanti (ad es. tubocurarina):* l'effetto dei miorilassanti scheletrici non depolarizzanti può essere potenziato dall'idroclorotiazide.

*Medicinali antigottosi:* può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antigottosi, dato che l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfinpirazone. La cosomministrazione dei diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

*Sali di calcio:* i diuretici tiazidici possono aumentare i livelli di calcio sierici a causa di una diminuzione dell'escrezione. Se è necessario somministrare integratori di calcio o medicinali risparmiatori di calcio (ad es. terapia con vitamina D), monitorare la calcemia e modificare di conseguenza il dosaggio del calcio.

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

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

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza:

*Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA):*

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. 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), simili rischi possono esistere anche 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).

Se dovesse verificarsi un'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).

*Idroclorotiazide:* esiste un'esperienza limitata sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, soprattutto nel primo trimestre. Gli studi su animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Dato il meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo impiego durante il secondo e terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti sul feto e sul neonato, quali ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia. L'idroclorotiazide non deve essere usata in caso di edema gravidico, ipertensione gestazionale o pre-

eclampsia, dato il rischio di riduzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia. L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale nella donna in gravidanza, salvo nei rari casi in cui non esistono altri trattamenti possibili.

.Dato che Irbesartan e Idroclorotiazide compresse contiene idroclorotiazide, non se ne raccomanda l'uso durante il primo trimestre di gravidanza. Prima di pianificare una gravidanza, considerare il passaggio a un trattamento alternativo appropriato.

#### Allattamento

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA): poiché non sono disponibili dati riguardanti Irbesartan e Idroclorotiazide Macleods 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 e prematuri.

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

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

Idroclorotiazide: idroclorotiazide viene escretata nel latte umano in piccoli quantitativi. I tiazidici ad alto dosaggio causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Irbesartan e Idroclorotiazide Macleods durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Irbesartan e Idroclorotiazide Macleods viene utilizzato durante l'allattamento al seno, le dosi vanno ridotte il più possibile.

#### 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 e Idroclorotiazide compresse 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 dell'ipertensione.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

L'associazione irbesartan/idroclorotiazide:

Tra 898 pazienti ipertesi che avevano ricevuto varie dosi di Irbesartan e Idroclorotiazide (intervallo: da 37,5 mg/6,25 mg fino a 300 mg/25 mg) in studi controllati con placebo, il 29,5% dei pazienti ha sperimentato eventi avversi. Le ADR riferite con maggiore frequenza erano capogiri (5,6%), affaticamento (4,9%), nausea/vomito (1,8%) e disturbi della minzione (1,4%). Inoltre, negli studi sono stati anche spesso osservati aumenti dell'azotemia (BUN) (2,3%), della creatinichinasi (1,7%) e della creatinina (1,1%).

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

La frequenza eventi delle reazioni avverse viene definita utilizzando la seguente convenzione:

molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara (da  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), molto rara ( $< 1/10\ 000$ ). All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<b>Tabella 1:</b> reazioni avverse negli studi controllati con placebo e da segnalazioni spontanee		
<i>Indagini:</i>	Comune:	aumenti nell'azotemia (BUN), creatinina e creatinichinasi
	Non comune:	riduzioni nel potassio e nel sodio sierici
<i>Patologie cardiache:</i>	Non comune:	sincope, ipotensione, tachicardia, edema
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Comune:	capogiri
	Non comune:	capogiri ortostatici
	Non nota:	cefalea
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	Non nota:	tinnito
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Non nota:	tosse
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune:	nausea/vomito
	Non comune:	diarrea
	Non nota:	dispepsia. disgeusia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Comune:	disturbi della minzione
	Non nota:	funzione renale compromessa tra cui casi isolati di insufficienza renale nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie del sistema</i>	Non comune:	gonfiore delle estremità

<i>muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Non nota:	artralgia, mialgia
---	-----------	--------------------

<i>Patologie del metabolismo e della nutrizione:</i>	Non nota:	iperpotassiemia
<i>Patologie vascolari:</i>	Non comune:	rossore al viso
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Comuni:	affaticamento
<i>Patologie del sistema immunitario:</i>	Non nota:	casi di reazioni da ipersensibilità quali angioedema, rash, orticaria
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Non comune: Non nota:	Ittero epatite, anomalie della funzione renale
<i>Patologie del sistema riproduttivo e della mammella:</i>	Non comune:	disfunzione sessuale, alterazioni della libido

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti: oltre agli eventi avversi descritti sopra per l'associazione, altri eventi avversi riportati precedentemente con uno dei componenti possono essere potenziali eventi avversi con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse. Nelle Tabelle 2 e 3 che seguono, sono elencati gli eventi avversi riportati con i singoli componenti di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse.

**Tabella 2:** reazioni avverse riportate con l'uso di **irbesartan** in monoterapia

<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Non comune:	dolore toracico
--	-------------	-----------------

**Tabella 3:** reazioni avverse riportate con l'uso di **idroclorotiazide** in monoterapia

<i>Indagini:</i>	Non nota:	disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipopotassiemia e iposodiemia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia,
------------------	-----------	--

		glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi
<i>Patologie cardiache:</i>	Non nota:	aritmie cardiache
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia aplastica, depressione midollare, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Non nota:	vertigini, parestesia, leggero intontimento, agitazione
<i>Patologie dell'occhio:</i>	Non nota:	visione offuscata transitoria, xantopsia, miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo-chiuso
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Non nota:	sindrome da distress respiratorio (inclusa polmonite ed edema polmonare)
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Non nota:	pancreatite, anoressia, diarrea, stipsi, irritazione gastrica, sialoadenite, perdita dell'appetito
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Non nota:	nefrite interstiziale, disfunzione renale
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	Non nota:	reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica, angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea), reazioni tipo lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, reazioni da fotosensibilità, rash, orticaria
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Non nota:	debolezza, spasmo muscolare
<i>Patologie vascolari:</i>	Non nota:	ipotensione posturale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Non nota:	febbre
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Non nota:	ittero (ittero colestatico intraepatico)
<i>Patologie psichiatriche:</i>	Non nota:	depressione, disturbi del sonno

Gli eventi avversi dose-dipendenti dell'idroclorotiazide (soprattutto disturbi elettrolitici) possono aumentare titolandone il dosaggio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio da Irbesartan e Idroclorotiazide compresse. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure

suggerite includono induzione dell'emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utile il carbone attivo. Monitorare spesso gli elettroliti sierici e la creatinina. In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto supino e prontamente reintegrato con sali e fluidi.

Le principali manifestazioni del sovradosaggio da irbesartan sono ipotensione e tachicardia. Eventualmente anche bradicardia.

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

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

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti del recettore dell'angiotensina II, associazioni

Codice ATC: C09DA04.

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

Irbesartan è un potente antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina II (sottotipo AT<sub>1</sub>) attivo per via orale. Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT<sub>1</sub>, indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II e una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. Nei pazienti non a rischio di squilibrio elettrolitico, la potassiemia non viene significativamente modificata dalla monoterapia con irbesartan ai dosaggi raccomandati (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera l'angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è completamente noto. I tiazidici agiscono sui meccanismi tubulari renali relativi al riassorbimento degli elettroliti, aumentando in modo diretto l'escrezione di sodio e cloruro in quantità sostanzialmente equivalenti. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica e la secrezione di aldosterone, con conseguenti aumenti nelle perdite di potassio e bicarbonato nell'urina e riduzioni del potassio sierico.



Presumibilmente bloccando il sistema renina-angiotensina-aldosterone, la cosomministrazione di irbesartan tende a correggere la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con idroclorotiazide, l'inizio della diuresi avviene in 2 ore, il picco dell'effetto si verifica a circa 4 ore, mentre l'azione perdura per circa 6-12 ore.

Agli intervalli di dosaggio terapeutici, l'associazione di idroclorotiazide e irbesartan determina una riduzione additiva dose-dipendente della pressione arteriosa. L'aggiunta di 12,5 mg di idroclorotiazide a 300 mg di irbesartan una volta al giorno in pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan 300 mg da solo, ha determinato un'ulteriore riduzione corretta rispetto al placebo di 6,1 mmHg nella pressione arteriosa diastolica per tutto il periodo considerato (24 ore dopo la somministrazione). L'associazione di irbesartan 300 mg e idroclorotiazide 12,5 mg ha determinato una riduzione complessiva della pressione arteriosa sistolica/diastolica, rispetto al placebo, fino a 13,6/11,5 mmHg.

Dati clinici limitati (7 pazienti su 22) suggeriscono che i pazienti non controllati con l'associazione 300 mg/12,5 mg possano rispondere aumentando la dose a 300 mg/25 mg. In questi pazienti è stato osservato un effetto ipotensivo incrementale, sia sulla pressione arteriosa sistolica (PAS) che sulla pressione arteriosa diastolica (PAD) (rispettivamente 13,3 e 8,3 mmHg).

Nei pazienti con ipertensione lieve-moderata, la monosomministrazione giornaliera con 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide ha prodotto una riduzione media corretta rispetto al placebo di 12,9/6,9 mmHg nella pressione arteriosa sistolica/diastolica per tutto il periodo considerato (24 ore dopo la somministrazione). Il picco è stato raggiunto a 3-6 ore. Il monitoraggio continuo della pressione arteriosa nelle 24 ore evidenzia che l'associazione costituita da 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide in monosomministrazione giornaliera produce una riduzione costante dei valori pressori nelle 24 ore, con una riduzione sistolica/diastolica media nelle 24 ore, rispetto al placebo, di 15,8/10,0 mmHg. Misurato nello stesso modo, l'effetto valle/picco di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse 150 mg/12,5 mg è risultato del 100%. Misurato con bracciale durante le visite ambulatoriali, l'effetto valle/picco è stato del 68% per Irbesartan e Idroclorotiazide compresse 150 mg/12,5 mg e del 76% per Irbesartan e Idroclorotiazide compresse 300 mg/12,5 mg. Questi effetti delle 24 ore sono stati osservati senza eccessivo abbassamento della pressione arteriosa al picco e sono coerenti con la riduzione sicura ed efficace ottenuta con la monosomministrazione giornaliera.

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

L'effetto di riduzione della pressione arteriosa di irbesartan associato a idroclorotiazide si manifesta dopo la prima dose ed è sostanzialmente presente entro 1-2 settimane, con il massimo effetto raggiunto entro 6-8 settimane. Negli studi a lungo termine, l'effetto di Irbesartan e Idroclorotiazide si è mantenuto costante per oltre un anno. Sebbene non specificatamente studiata con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse, l'ipertensione di rimbalzo non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

L'effetto dell'associazione di irbesartan e idroclorotiazide sulla morbilità e la mortalità non è stato studiato. Studi epidemiologici hanno mostrato che il trattamento

a lungo termine con idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare.

La risposta a Irbesartan e Idroclorotiazide compresse 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 neri si avvicina a quella dei pazienti non neri.

L'efficacia e la sicurezza di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse come terapia iniziale per l'ipertensione grave (definita come SeDBP  $\geq$  110 mmHg) è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, di 8 settimane, a bracci paralleli. Un totale di 697 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 per ricevere Irbesartan e Idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg oppure irbesartan 150 mg che veniva titolato sistematicamente (prima di trovare la risposta alla dose minima) dopo una settimana a Irbesartan e Idroclorotiazide 300 mg/25 mg oppure a irbesartan 300 mg, rispettivamente.

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

L'obiettivo primario di questo studio era confrontare la percentuale di pazienti in cui la SeDBP veniva controllata (SeDBP  $<$  90 mmHg) alla quinta settimana di trattamento. Il quarantasette virgola due per cento (47,2%) dei pazienti in terapia combinata ha raggiunto una SeDBP  $<$  90 mmHg rispetto al 33,2 % dei pazienti nel gruppo con irbesartan ( $p=0,0005$ ). La pressione arteriosa media iniziale era di circa 172/113 mmHg in ogni gruppo di trattamento e le riduzioni nella SeSBP/SeDBP a cinque settimane erano di 30,8/24,0 mmHg e 21,1/19,3 mmHg per Irbesartan e Idroclorotiazide e per il solo irbesartan, rispettivamente ( $p<0,0001$ ).

La qualità e l'incidenza degli eventi avversi registrata per i pazienti trattati con la terapia combinata era simile al profilo degli eventi avversi per i pazienti in monoterapia. Durante le 8 settimane di trattamento, non sono stati riportati casi di sincope in entrambi i gruppi. Gli eventi avversi riportati nei gruppi di pazienti con terapia combinata e monoterapia sono stati ipotensione 0,6% e 0% e capogiri 2,8% e 3,1%, rispettivamente.

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La cosomministrazione di idroclorotiazide e irbesartan non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica di entrambi i medicinali.

Irbesartan e idroclorotiazide sono agenti attivi per via orale e non richiedono biotrasformazione per essere attivi. Dopo la somministrazione orale di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse, la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% e del 50-80% per irbesartan e per idroclorotiazide rispettivamente. Il cibo non influenza la biodisponibilità di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse. Le concentrazioni plasmatiche di picco si raggiungono 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale di irbesartan e 1-2,5 ore dopo quella di idroclorotiazide.

Il legame alle proteine plasmatiche di irbesartan è pari a circa il 96%, con una quota di legame del tutto trascurabile alle cellule ematiche. Il volume di distribuzione per irbesartan è di 53-93 litri. Il legame alle proteine plasmatiche dell'idroclorotiazide è del 68%, con un volume di distribuzione apparente di 0,83-1,14 l/kg.

Nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, irbesartan mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale alla dose. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg, il cui meccanismo resta sconosciuto. Le clearance totale e quella renale sono rispettivamente di 157-176 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 della 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 ( $\geq 65$  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.

L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5 e 15 ore.

Dopo la somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con  $^{14}\text{C}$ , 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. Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo la somministrazione orale o endovenosa di irbesartan  $^{14}\text{C}$ , 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 immutato. L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma eliminata rapidamente dai reni. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immutata entro 24 ore. L'idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non la barriera emato-encefalica e viene escreta nel latte materno.

Compromissione renale: nei pazienti con compromissione renale o sottoposti a emodialisi, i parametri farmacocinetici di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi. Nei pazienti con clearance della creatinina  $< 20$  ml/min, è stato segnalato che l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide aumenta a 21 ore.

Compromissione epatica: nei pazienti con cirrosi lieve-moderata, i parametri farmacocinetici di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati effettuati studi nei pazienti con compromissione epatica grave.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Irbesartan/idroclorotiazide: la potenziale tossicità dell'associazione Irbesartan e Idroclorotiazide dopo somministrazione orale è stata valutata nel ratto e nel macaco in studi di durata fino a 6 mesi. Non ci sono state osservazioni tossicologiche di rilievo per l'uso terapeutico umano.

Le seguenti alterazioni, osservate in ratti e macachi trattati con l'associazione Irbesartan e Idroclorotiazide a 10/10 e a 90/90 mg/kg/die sono state osservate anche con uno dei due medicinali in monoterapia e/o erano secondarie a diminuzioni della pressione arteriosa (non sono state osservate interazioni tossicologiche significative):

- Alterazioni renali, caratterizzate da lievi aumenti dell'urea sierica e della creatinemia e da iperplasia/ipertrofia dell'apparato juxtaglomerulare, che sono conseguenza diretta dell'interazione di irbesartan col sistema renina-angiotensina.
- Lievi diminuzioni dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito).
- Discolorazioni gastriche, ulcere e necrosi focali della mucosa gastrica sono state osservate in pochi ratti durante uno studio di tossicità della durata di 6 mesi con irbesartan 90 mg/kg/die, idroclorotiazide 90 mg/kg/die e Irbesartan e Idroclorotiazide 10/10 mg/kg/die. Tali lesioni non sono state osservate nei macachi.

- Diminuzioni del potassio sierico dovute all'idroclorotiazide e parzialmente prevenute quando questa era somministrata insieme con irbesartan.

La maggior parte degli effetti sopra riportati sembra dovuta all'attività farmacologica di irbesartan (blocco dell'inibizione del rilascio di renina indotto dall'angiotensina-II, con stimolazione delle cellule produttrici di renina) e si verifica anche con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Questi riscontri non sembrano riguardare l'uso delle dosi terapeutiche di Irbesartan e Idroclorotiazide impiegate nell'uomo.

Non sono stati osservati effetti teratogeni nei ratti trattati con l'associazione di irbesartan e idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna. Gli effetti dell'associazione ibersartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati valutati in studi sugli animali, dato che non si hanno evidenze di effetti avversi sulla fertilità negli animali o nell'uomo, sia con irbesartan che con idroclorotiazide, se somministrati da soli.

Tuttavia, un altro antagonista dell'angiotensina-II ha influenzato i parametri di fertilità quando somministrato da solo, in studi sugli animali. Questi riscontri sono stati osservati anche con basse dosi di questo antagonista dell'angiotensina-II quando somministrato insieme all'idroclorotiazide.

Non vi era alcuna evidenza di mutagenicità o clastogenicità con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide. Il potenziale cancerogeno dell'associazione di irbesartan e idroclorotiazide non è stato valutato in studi sugli animali.

Irbesartan: ai dosaggi utilizzati in clinica non si riscontrano evidenze di tossicità anomala sistemica o d'organo bersaglio. Negli studi di sicurezza non clinica, alte dosi di irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/die nei ratti e  $\geq 100$  mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate ( $\geq 500$  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 (nei ratti a  $\geq 90$  mg/kg/die, nei macachi a  $\geq 10$  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 attinenza.

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, a dosaggi in grado di determinare tossicità

materna, compresa la morte, sono stati riscontrati aborto o riassorbimento precoce dell'embrione. Non sono stati osservati effetti teratogeni nel ratto o nel coniglio.

Idroclorotiazide: sebbene siano state osservate evidenze non certe di un effetto genotossico o cancerogeno in alcuni modelli sperimentali, la vasta esperienza d'uso dell'idroclorotiazide nell'uomo non ha evidenziato alcuna correlazione tra il suo impiego e un aumento delle neoplasie.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Calcio carbossimetilcellulosa (ECG-505)

Biossido di silicio colloidale (Aerosil 200)

Povidone (PVP K29/32)

Sodio amido glicolato Tipo A (Glycolys)

Talco

Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa 15 cP (E464)

Lattosio monoidrato

Biossido di titanio (E171)

Glicole polietilenico 3000

Ossido di ferro rosso, e ossido di ferro giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

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

Blister: film in PVC/PE/foglio di alluminio, bianco opaco, rivestito con PVDC, in scatola di cartone.

Confezione: 28 compresse

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

## **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Macleods Pharma UK Limited  
Wynyard Park House,  
Wynyard Avenue, Wynyard,  
Billingham, TS22 5TB,  
Regno Unito.

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

042012029 "300MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28  
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/AL-PVDC

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

27/09/2013

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan e Idroclorotiazide Macleods Pharma 150 mg/12,5 mg compresse

Irbesartan e Idroclorotiazide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti: contiene lattosio monoidrato

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Comprese rivestite con film, ovali, color pesca, con impresso "ML 34" su un lato e liscio sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

L'associazione a dose fissa è indicata nei pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da irbesartan o idroclorotiazide da soli (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

Può essere raccomandata la titolazione del dosaggio con i singoli principi attivi (irbesartan e idroclorotiazide).

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

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



Dosaggi superiori a 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide una volta al giorno non sono raccomandati.

Quando necessario, Irbesartan e Idroclorotiazide compresse può essere somministrato con altri medicinali antipertensivi (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### Popolazioni speciali

Compromissione renale: data la presenza della componente idroclorotiazide, Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non è raccomandato nei pazienti con disfunzione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questa popolazione, i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione renale e clearance della creatinina  $\geq$  30 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione epatica: Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non è indicato nei pazienti con compromissione epatica grave. I tiazidici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti anziani: non sono necessari aggiustamenti del dosaggio di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse nei pazienti anziani.

Pazienti pediatrici: Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1) o altre sostanze derivate dalla sulfonamide (l'idroclorotiazide è un derivato della sulfonamide)
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia
- Compromissione epatica grave, cirrosi biliare e colestasi
- L'uso concomitante di Irbesartan e Idroclorotiazide Macleods Pharma con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GRF) < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione, pazienti ipovolemici: nei pazienti ipertesi senza altri fattori di rischio per l'ipotensione, l'associazione di irbesartan e idroclorotiazide è stata raramente associata a ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici e/o con iposodiemia a causa di intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. In

tali casi, la condizione di base deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse.

Stenosi dell'arteria renale, ipertensione renovascolare: esiste un rischio aumentato di grave ipotensione e insufficienza renale quando pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale con un solo rene funzionante vengono trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti del recettore dell'angiotensina-II. Sebbene ciò non sia documentato nel caso di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse, un effetto simile è prevedibile.

Compromissione renale e trapianto renale: quando Irbesartan e Idroclorotiazide compresse viene usato in pazienti con funzione renale compromessa, si raccomanda un monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono esperienze relative alla somministrazione di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse nei pazienti con trapianto renale recente. Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non deve essere usato nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con funzione renale compromessa si può riscontrare un'iperazotemia indotta dai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione renale e clearance della creatinina  $\geq 30$  ml/min. Tuttavia, nei pazienti con compromissione renale lieve-moderata (clearance della creatinina  $\geq 30$  ml/min ma < 60 ml/min), l'associazione a dose fissa deve essere somministrata con cautela.

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

Compromissione epatica: i tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o con malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori dell'equilibrio idrico ed elettrolitico possono far precipitare un coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse nei pazienti con compromissione epatica.

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 e Idroclorotiazide compresse.

Effetti metabolici ed endocrini: la terapia con tiazidici può compromettere la tolleranza al glucosio. Nei pazienti diabetici può essere necessario adattare le dosi di insulina o di farmaci ipoglicemizzanti orali. Durante la terapia con i tiazidici può rendersi manifesto un diabete mellito latente.

Incrementi nei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati con l'uso dei diuretici tiazidici, ma con la dose di 12,5 mg presente in Irbesartan e Idroclorotiazide compresse sono stati segnalati effetti minimi o nulli.

In alcuni pazienti trattati con i tiazidici si possono verificare casi di iperuricemia o crisi di gotta.

Squilibrio elettrolitico: come per tutti i pazienti in terapia diuretica, si raccomanda un controllo periodico a intervalli adeguati degli elettroliti sierici.

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono indurre squilibri idrici o elettrolitici (ipopotassiemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica). Sintomi di allarme per uno squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, dolore o crampi ai muscoli, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito.

Sebbene l'uso dei diuretici tiazidici possa causare ipopotassiemia, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipopotassiemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, sottoposti a intensa diuresi, che ricevono un insufficiente apporto orale di elettroliti e nei pazienti sotto concomitante terapia con corticosteroidi o ACTH. Al contrario, data la presenza della componente irbesartan in Irbesartan e Idroclorotiazide compresse, può manifestarsi un'iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito.

Si raccomanda un adeguato monitoraggio del potassio sierico nei pazienti a rischio. Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti salini contenenti potassio, devono essere somministrati con cautela in concomitanza con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse (vedere paragrafo 4.5).

Non c'è alcuna evidenza che irbesartan possa ridurre o prevenire l'iposodiemia indotta dai diuretici. Il deficit di cloruro è generalmente lieve e non richiede alcun trattamento.

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

È stato visto che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, con conseguente ipomagneemia.

Litio: la combinazione di litio e Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Test antidoping: l'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può dare risultati positivi all'esame antidoping.

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. 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.

Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide si possono manifestare in pazienti con o senza anamnesi di allergie o asma bronchiale. Tuttavia, tali reazioni sono più probabili nei primi.

Con l'uso dei diuretici tiazidici sono state descritte l'insorgenza o il peggioramento del lupus eritematoso sistemico.

Con l'uso dei diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni da fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda quindi di interrompere la terapia se, durante il trattamento, si verificasse una reazione da fotosensibilizzazione. Se il riavvio del trattamento diuretico viene ritenuto necessario, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o agli UVA artificiali.

**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:** questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, come deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

**Miopia Acuta o Glaucoma Secondario Acuto ad Angolo-Chiuso:** farmaci a base di sulfonamide o farmaci derivanti da sulfonamide possono causare una reazione di idiosincrasia, con conseguente miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo-chiuso. Sebbene l'idroclorotiazide è una sulfonamide, finora sono stati riportati solo casi isolati di glaucoma acuto ad angolo chiuso con idroclorotiazide. I sintomi comprendono insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e in genere si manifestano da poche ore a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso se non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento principale è sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Storia di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline possono considerarsi fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso (vedere paragrafo 4.8).

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

**Altri agenti antipertensivi:** l'effetto antipertensivo di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse può aumentare con l'uso concomitante di altri agenti antipertensivi. Irbesartan e idroclorotiazide (a dosaggi fino a 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide) sono stati somministrati con sicurezza assieme ad altri agenti antipertensivi, compresi calcio-antagonisti e beta-bloccanti adrenergici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può determinare ipovolemia e, se

questa non viene corretta prima, può comportare un rischio di ipotensione all'inizio della terapia con irbesartan con o senza diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.4).

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

Litio: sono stati riscontrati aumenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Effetti simili sono stati finora documentati molto raramente con irbesartan. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici e così il rischio di tossicità da litio può essere aumentato con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse. Per questa ragione, l'associazione di litio e Irbesartan e Idroclorotiazide compresse non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Qualora tale associazione fosse necessaria, si raccomanda di monitorare accuratamente i livelli sierici di litio.

Medicinali che influenzano i livelli del potassio: la deplezione di potassio determinata da idroclorotiazide è attenuata dall'effetto di risparmio del potassio indotto da irbesartan. Tuttavia, questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico può essere potenziato da altri medicinali associati a perdita di potassio e ipopotassiemia (ad es. altri diuretici potassiuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica). Al contrario, in base all'esperienza con altri medicinali che riducono l'attività del 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 sodica) può causare incrementi della potassiemia. Si raccomanda un monitoraggio adeguato del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico: quando si somministra Irbesartan e Idroclorotiazide compresse in associazione con medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (ad es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

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, inclusa possibile insufficienza renale acuta e un aumento del potassio sierico, particolarmente nei pazienti con preesistente modesta funzione renale. 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.

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

*Alcol:* si può verificare il potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

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

*Resine colestiramina e colestipolo:* l'assorbimento dell'idroclorotiazide è peggiorato in presenza di resine a scambio anionico. Irbesartan e Idroclorotiazide compresse deve essere preso almeno un'ora prima o quattro ore dopo questi medicinali.

*Corticosteroidi, ACTH:* possibile aumento della deplezione elettrolitica, in particolare ipopotassiemia.

*Glicosidi digitalici:* l'ipopotassiemia o l'ipomagnesemia indotte dai tiazidici favoriscono la comparsa di aritmie cardiache da digitale (vedere paragrafo 4.4).

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

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

*Miorilassanti scheletrici non depolarizzanti (ad es. tubocurarina):* l'effetto dei miorilassanti scheletrici non depolarizzanti può essere potenziato dall'idroclorotiazide.

*Medicinali antigottosi:* può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antigottosi, dato che l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La cosomministrazione dei diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

*Sali di calcio:* i diuretici tiazidici possono aumentare i livelli di calcio sierici a causa di una diminuzione dell'escrezione. Se è necessario somministrare integratori di calcio o medicinali risparmiatori di calcio (ad es. terapia con vitamina D), monitorare la calcemia e modificare di conseguenza il dosaggio del calcio.

*Carbamazepina:* l'uso concomitante di carbamazepina e idroclorotiazide è stato associato con il rischio di iponatremia sintomatica. Gli elettroliti devono essere controllati durante l'uso concomitante. Se possibile, deve essere utilizzata un'altra classe di diuretici.

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

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza:

*Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA):*

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. 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), simili rischi possono esistere anche 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).

Se dovesse verificarsi un'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).

*Idroclorotiazide:* esiste un'esperienza limitata sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, soprattutto nel primo trimestre. Gli studi su animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Dato il meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo impiego durante il secondo e terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti sul feto e sul neonato, quali ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia. L'idroclorotiazide non deve essere usata in caso di edema gravidico, ipertensione gestazionale o pre-

eclampsia, dato il rischio di riduzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia. L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale nella donna in gravidanza, salvo nei rari casi in cui non esistono altri trattamenti possibili.

Dato che Irbesartan e Idroclorotiazide compresse contiene idroclorotiazide, non se ne raccomanda l'uso durante il primo trimestre di gravidanza. Prima di pianificare una gravidanza, considerare il passaggio a un trattamento alternativo appropriato.

#### Allattamento:

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA): poiché non sono disponibili dati riguardanti Irbesartan e Idroclorotiazide Macleods 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 e prematuri.

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

Idroclorotiazide: idroclorotiazide viene escretata nel latte umano in piccoli quantitativi. I tiazidici ad alto dosaggio causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Irbesartan e Idroclorotiazide Macleods durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Irbesartan e Idroclorotiazide Macleods viene utilizzato durante l'allattamento al seno, le dosi vanno ridotte il più possibile.

#### 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 e Idroclorotiazide compresse 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 dell'ipertensione.

### **4.8 Effetti indesiderati**

L'associazione irbesartan/idroclorotiazide:

Tra 898 pazienti ipertesi che avevano ricevuto varie dosi di Irbesartan e Idroclorotiazide (intervallo: da 37,5 mg/6,25 mg fino a 300 mg/25 mg) in studi controllati con placebo, il 29,5% dei pazienti ha sperimentato eventi avversi. Le ADR riferite con maggiore frequenza erano capogiri (5,6%), affaticamento (4,9%), nausea/vomito (1,8%) e disturbi della minzione (1,4%). Inoltre, negli studi sono stati anche spesso osservati aumenti dell'azotemia (BUN) (2,3%), della creatinasi (1,7%) e della creatinina (1,1%).

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



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

<b>Tabella 1:</b> reazioni avverse negli studi controllati con placebo e da segnalazioni spontanee		
<i>Indagini:</i>	Comune:	aumenti nell'azotemia (BUN), creatinina e creatinichinasi
	Non comune:	riduzioni nel potassio e nel sodio sierici
<i>Patologie cardiache:</i>	Non comune:	sincope, ipotensione, tachicardia, edema
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Comune:	capogiri
	Non comune:	capogiri ortostatici
	Non nota:	cefalea
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	Non nota:	tinnito
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Non nota:	tosse
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune:	nausea/vomito
	Non comune:	diarrea
	Non nota:	dispepsia, disgeusia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Comune:	disturbi della minzione
	Non nota:	funzione renale compromessa tra cui casi isolati di insufficienza renale nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Non comune:	gonfiore delle estremità
	Non notai:	artralgia, mialgia
<i>Patologie del metabolismo e della nutrizione:</i>	Non nota:	iperpotassiemia
<i>Patologie vascolari:</i>	Non comune:	vampate
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Comune:	affaticamento
<i>Patologie del sistema immunitario:</i>	Non nota:	casi di reazioni da ipersensibilità quali angioedema, rash, orticaria
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Non comune:	Ittero
<i>Patologie del sistema riproduttivo e della mammella:</i>	Non nota:	epatite, anomalie della funzione renale
	Non comune:	disfunzione sessuale, alterazioni della libido

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti: oltre agli eventi avversi descritti sopra per l'associazione, altri eventi avversi riportati precedentemente con uno dei componenti possono essere potenziali eventi avversi con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse. Nelle Tabelle 2 e 3 che seguono, sono elencati gli eventi avversi riportati con i singoli componenti di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse.

**Tabella 2:** reazioni avverse riportate con l'uso di **irbesartan** in monoterapia

<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Non comune:	dolore toracico
--	-------------	-----------------

**Tabella 3:** reazioni avverse riportate con l'uso di **idroclorotiazide** in monoterapia

<i>Indagini:</i>	Non nota:	disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipopotassiemia e iposodiemia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi
<i>Patologie cardiache:</i>	Non nota:	aritmie cardiache
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia aplastica, depressione midollare, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Non nota:	vertigini, parestesia, leggero intontimento, agitazione
<i>Patologie dell'occhio:</i>	Non nota:	visione offuscata transitoria, xantopsia, miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo-chiuso
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Non nota:	sindrome da distress respiratorio (inclusa polmonite ed edema polmonare)
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Non nota:	pancreatite, anoressia, diarrea, stipsi, irritazione gastrica, sialoadenite, perdita dell'appetito
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Non nota:	nefrite interstiziale, disfunzione renale
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	Non nota:	reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica, angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea), reazioni tipo lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, reazioni da fotosensibilità, rash, orticaria
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Non nota:	debolezza, spasmo muscolare
<i>Patologie vascolari:</i>	Non nota:	ipotensione posturale
<i>Patologie sistemiche e</i>	Non nota:	febbre

condizioni relative alla sede  
di somministrazione:

<i>Patologie epatobiliari:</i>	Non nota:	ittero (ittero colestatico intraepatico)
<i>Patologie psichiatriche:</i>	Non nota:	depressione, disturbi del sonno

Gli eventi avversi dose-dipendenti dell'idroclorotiazide (soprattutto disturbi elettrolitici) possono aumentare titolandone il dosaggio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio da Irbesartan e Idroclorotiazide compresse. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione dell'emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utile il carbone attivo. Monitorare spesso gli elettroliti sierici e la creatinina. In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto supino e prontamente reintegrato con sali e fluidi.

Le principali manifestazioni del sovradosaggio da irbesartan sono ipotensione e tachicardia. Eventualmente anche bradicardia.

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

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

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti del recettore dell'angiotensina II, associazioni

Codice ATC: C09DA04.

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

Irbesartan è un potente antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina II (sottotipo AT<sub>1</sub>) attivo per via orale. Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT<sub>1</sub>, indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II e una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. Nei pazienti non a rischio di squilibrio elettrolitico, la potassiemia non viene significativamente modificata dalla monoterapia con irbesartan ai dosaggi raccomandati (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera l'angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è completamente noto. I tiazidici agiscono sui meccanismi tubulari renali relativi al riassorbimento degli elettroliti, aumentando in modo diretto l'escrezione di sodio e cloruro in quantità sostanzialmente equivalenti. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica e la secrezione di aldosterone, con conseguenti aumenti nelle perdite di potassio e bicarbonato nell'urina e riduzioni del potassio sierico. Presumibilmente bloccando il sistema renina-angiotensina-aldosterone, la cosomministrazione di irbesartan tende a correggere la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con idroclorotiazide, l'inizio della diuresi avviene in 2 ore, il picco dell'effetto si verifica a circa 4 ore, mentre l'azione perdura per circa 6-12 ore.

Agli intervalli di dosaggio terapeutici, l'associazione di idroclorotiazide e irbesartan determina una riduzione additiva dose-dipendente della pressione arteriosa. L'aggiunta di 12,5 mg di idroclorotiazide a 300 mg di irbesartan una volta al giorno in pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan 300 mg da solo, ha determinato un'ulteriore riduzione corretta rispetto al placebo di 6,1 mmHg nella pressione arteriosa diastolica per tutto il periodo considerato (24 ore dopo la somministrazione). L'associazione di irbesartan 300 mg e idroclorotiazide 12,5 mg ha determinato una riduzione complessiva della pressione arteriosa sistolica/diastolica, rispetto al placebo, fino a 13,6/11,5 mmHg.

Dati clinici limitati (7 pazienti su 22) suggeriscono che i pazienti non controllati con l'associazione 300 mg/12,5 mg possano rispondere aumentando la dose a 300 mg/25 mg. In questi pazienti è stato osservato un effetto ipotensivo incrementale, sia sulla pressione arteriosa sistolica (PAS) che sulla pressione arteriosa diastolica (PAD) (rispettivamente 13,3 e 8,3 mmHg).

Nei pazienti con ipertensione lieve-moderata, la monosomministrazione giornaliera con 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide ha prodotto una riduzione media corretta rispetto al placebo di 12,9/6,9 mmHg nella pressione arteriosa sistolica/diastolica per tutto il periodo considerato (24 ore dopo la somministrazione). Il picco è stato raggiunto a 3-6 ore. Il monitoraggio continuo della pressione arteriosa nelle 24 ore evidenzia che l'associazione costituita da 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide in monosomministrazione giornaliera produce una riduzione costante dei valori pressori nelle 24 ore, con una riduzione sistolica/diastolica media nelle 24 ore, rispetto al placebo, di 15,8/10,0 mmHg. Misurato nello stesso modo, l'effetto valle/picco di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse 150 mg/12,5 mg è risultato del 100%. Misurato con bracciale durante le visite ambulatoriali, l'effetto

valle/picco è stato del 68% per Irbesartan e Idroclorotiazide compresse 150 mg/12,5 mg e del 76% per Irbesartan e Idroclorotiazide compresse 300 mg/12,5 mg. Questi effetti delle 24 ore sono stati osservati senza eccessivo abbassamento della pressione arteriosa al picco e sono coerenti con la riduzione sicura ed efficace ottenuta con la monosomministrazione giornaliera.

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

L'effetto di riduzione della pressione arteriosa di irbesartan associato a idroclorotiazide si manifesta dopo la prima dose ed è sostanzialmente presente entro 1-2 settimane, con il massimo effetto raggiunto entro 6-8 settimane. Negli studi a lungo termine, l'effetto di Irbesartan e Idroclorotiazide si è mantenuto costante per oltre un anno. Sebbene non specificatamente studiata con Irbesartan e Idroclorotiazide compresse, l'ipertensione di rimbalzo non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

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

La risposta a Irbesartan e Idroclorotiazide compresse 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 neri si avvicina a quella dei pazienti non neri.

L'efficacia e la sicurezza di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse come terapia iniziale per l'ipertensione grave (definita come SeDBP  $\geq$  110 mmHg) è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, di 8 settimane, a bracci paralleli. Un totale di 697 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 per ricevere Irbesartan e Idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg oppure irbesartan 150 mg che veniva titolato sistematicamente (prima di trovare la risposta alla dose minima) dopo una settimana a Irbesartan e Idroclorotiazide 300 mg/25 mg oppure a irbesartan 300 mg, rispettivamente.

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

L'obiettivo primario di questo studio era confrontare la percentuale di pazienti in cui la SeDBP veniva controllata (SeDBP  $<$  90 mmHg) alla quinta settimana di trattamento. Il quarantasette virgola due per cento (47,2%) dei pazienti in terapia combinata ha raggiunto una SeDBP  $<$  90 mmHg rispetto al 33,2 % dei pazienti nel gruppo con irbesartan ( $p=0,0005$ ). La pressione arteriosa media iniziale era di circa 172/113 mmHg in ogni gruppo di trattamento e le riduzioni nella SeSBP/SeDBP a

cinque settimane erano di 30,8/24,0 mmHg e 21,1/19,3 mmHg per Irbesartan e Idroclorotiazide e per il solo irbesartan, rispettivamente ( $p < 0,0001$ ).

La qualità e l'incidenza degli eventi avversi registrata per i pazienti trattati con la terapia combinata era simile al profilo degli eventi avversi per i pazienti in monoterapia. Durante le 8 settimane di trattamento, non sono stati riportati casi di sincope in entrambi i gruppi. Gli eventi avversi riportati nei gruppi di pazienti con terapia combinata e monoterapia sono stati ipotensione 0,6% e 0% e capogiri 2,8% e 3,1%, rispettivamente.

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La cosomministrazione di idroclorotiazide e irbesartan non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica di entrambi i medicinali.

Irbesartan e idroclorotiazide sono agenti attivi per via orale e non richiedono biotrasformazione per essere attivi. Dopo la somministrazione orale di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse, la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% e del 50-80% per irbesartan e per idroclorotiazide rispettivamente. Il cibo non influenza la biodisponibilità di Irbesartan e Idroclorotiazide compresse. Le concentrazioni plasmatiche di picco si raggiungono 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale di irbesartan e 1-2,5 ore dopo quella di idroclorotiazide.

Il legame alle proteine plasmatiche di irbesartan è pari a circa il 96%, con una quota di legame del tutto trascurabile alle cellule ematiche. Il volume di distribuzione per irbesartan è di 53-93 litri. Il legame alle proteine plasmatiche dell'idroclorotiazide è del 68%, con un volume di distribuzione apparente di 0,83-1,14 l/kg.

Nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, irbesartan mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale alla dose. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg, il cui meccanismo resta sconosciuto. Le clearance totale e quella renale sono rispettivamente di 157-176 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 della 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<sub>max</sub> 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.

L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5 e 15 ore.

Dopo la somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con <sup>14</sup>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. Irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare che renale. Dopo la somministrazione orale o endovenosa di irbesartan <sup>14</sup>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 immutato. L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma eliminata rapidamente dai reni. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immutata entro 24 ore. L'idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non la barriera emato-encefalica e viene escreta nel latte materno.

Compromissione renale: nei pazienti con compromissione renale o sottoposti a emodialisi, i parametri farmacocinetici di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi. Nei pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min, è stato segnalato che l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide aumenta a 21 ore.

Compromissione epatica: nei pazienti con cirrosi lieve-moderata, i parametri farmacocinetici di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati effettuati studi nei pazienti con compromissione epatica grave.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Irbesartan/idroclorotiazide: la potenziale tossicità dell'associazione Irbesartan e Idroclorotiazide dopo somministrazione orale è stata valutata nel ratto e nel macaco in studi di durata fino a 6 mesi. Non ci sono state osservazioni tossicologiche di rilievo per l'uso terapeutico umano.

Le seguenti alterazioni, osservate in ratti e macachi trattati con l'associazione Irbesartan e Idroclorotiazide a 10/10 e a 90/90 mg/kg/die sono state osservate anche con uno dei due medicinali in monoterapia e/o erano secondarie a diminuzioni della pressione arteriosa (non sono state osservate interazioni tossicologiche significative):

- Alterazioni renali, caratterizzate da lievi aumenti dell'urea sierica e della creatinemia e da iperplasia/ipertrofia dell'apparato juxtaglomerulare, che sono conseguenza diretta dell'interazione di irbesartan col sistema renina-angiotensina.
- Lievi diminuzioni dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito).
- Discolorazioni gastriche, ulcere e necrosi focali della mucosa gastrica sono state osservate in pochi ratti durante uno studio di tossicità della durata di 6 mesi con irbesartan 90 mg/kg/die, idroclorotiazide 90 mg/kg/die e Irbesartan e Idroclorotiazide 10/10 mg/kg/die. Tali lesioni non sono state osservate nei macachi.
- Diminuzioni del potassio sierico dovute all'idroclorotiazide e parzialmente prevenute quando questa era somministrata insieme con irbesartan.

La maggior parte degli effetti sopra riportati sembra dovuta all'attività farmacologica di irbesartan (blocco dell'inibizione del rilascio di renina indotto dall'angiotensina-II, con stimolazione delle cellule produttrici di renina) e si verifica anche con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Questi riscontri non sembrano riguardare l'uso delle dosi terapeutiche di Irbesartan e Idroclorotiazide impiegate nell'uomo.

Non sono stati osservati effetti teratogeni nei ratti trattati con l'associazione di irbesartan e idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna. Gli effetti dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati valutati in studi sugli animali, dato che non si hanno evidenze di effetti avversi sulla fertilità negli animali o nell'uomo, sia con irbesartan che con idroclorotiazide, se somministrati da soli.

Tuttavia, un altro antagonista dell'angiotensina-II ha influenzato i parametri di fertilità quando somministrato da solo, in studi sugli animali. Questi riscontri sono stati osservati anche con basse dosi di questo antagonista dell'angiotensina-II quando somministrato insieme all'idroclorotiazide.

Non vi era alcuna evidenza di mutagenicità o clastogenicità con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide. Il potenziale cancerogeno dell'associazione di irbesartan e idroclorotiazide non è stato valutato in studi sugli animali.

Irbesartan: ai dosaggi utilizzati in clinica non si riscontrano evidenze di tossicità anomala sistemica o d'organo bersaglio. Negli studi di sicurezza non clinica, alte dosi di irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/die nei ratti e  $\geq 100$  mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione dei parametri relativi ai globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate ( $\geq 500$  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 (nei ratti a  $\geq 90$  mg/kg/die, nei macachi a  $\geq 10$  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 attinenza.

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, a dosaggi in grado di determinare tossicità materna, compresa la morte, sono stati riscontrati aborto o riassorbimento precoce dell'embrione. Non sono stati osservati effetti teratogeni nel ratto o nel coniglio.

Idroclorotiazide: sebbene siano state osservate evidenze non certe di un effetto genotossico o cancerogeno in alcuni modelli sperimentali, la vasta esperienza d'uso dell'idroclorotiazide nell'uomo non ha evidenziato alcuna correlazione tra il suo impiego e un aumento delle neoplasie.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Calcio carbossimetilcellulosa (ECG-505)

Biossido di silicio colloidale (Aerosil 200)

Povidone (PVP K29/32)

Sodio amido glicolato Tipo A (Glycolys)

Talco

Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa 15 cP (E464)

Lattosio monoidrato

Biossido di titanio (E171)

Glicole polietilenico 3000

Ossido di ferro rosso e ossido di ferro giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister: film in PVC/PE/foglio di alluminio, bianco opaco, rivestito con PVDC, in scatola di cartone.

Confezione: 28 compresse

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

### **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Macleods Pharma UK Limited  
Wynyard Park House,  
Wynyard Avenue, Wynyard,  
Billingham, TS22 5TB,  
Regno Unito.

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

Aic n.

042012017 "150MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28  
COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/AL-PVDC

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

**27/09/2013**

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

**Determinazione AIFA del**