

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan TecniGen 75 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di irbesartan.

Eccipienti con effetti noti: 26,85 mg di lattosio monoidrato per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Bianche, oblunghe e convesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Irbesartan TecniGen è indicato negli adulti per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

E' indicato anche per il trattamento della malattia renale nei pazienti adulti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 come parte di un trattamento farmacologico antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose usuale iniziale e di mantenimento raccomandata è di 150 mg in singola somministrazione giornaliera, indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo. Irbesartan TecniGen alla dose di 150 mg una volta al giorno generalmente fornisce un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore rispetto a 75 mg. Tuttavia, l'inizio della terapia con 75 mg deve essere preso in considerazione, particolarmente in pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

In pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg una volta al giorno, il dosaggio di Irbesartan TecniGen può essere aumentato a 300 mg, oppure possono essere co-somministrati altri agenti antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). In particolare l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide ha mostrato un effetto additivo con Irbesartan TecniGen (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, la terapia deve essere iniziata con 150 mg di irbesartan una volta al giorno e incrementata fino a 300 mg una volta al giorno come dose di mantenimento consigliata per il

trattamento della malattia renale. La dimostrazione del beneficio sul rene di Irbesartan TecniGen nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 si basa su studi nei quali l'irbesartan è stato impiegato in aggiunta ad altri medicinali antipertensivi, al bisogno, per raggiungere la pressione arteriosa desiderata (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Popolazioni speciali

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

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

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

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

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

L'uso concomitante di Irbesartan TecniGen con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

Pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e malattia renale: in un'analisi effettuata nello studio con pazienti con malattia renale avanzata, gli effetti dell'irbesartan sugli eventi renali e cardiovascolari non sono stati uniformi in tutti i sottogruppi. In particolare, essi sono risultati meno favorevoli nelle donne e nei soggetti non di popolazione bianca (vedere paragrafo 5.1).

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.

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

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

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

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

Generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, che interessano tale sistema, è stato

associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.5). Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto del miocardio o ictus. Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'irbesartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel diminuire la pressione arteriosa nei pazienti neri rispetto a quelli non neri, probabilmente a causa di una più alta prevalenza di condizioni a bassa renina nella popolazione ipertesa di razza nera (vedere paragrafo 5.1).

Gravidanza: la terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

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

Popolazione pediatrica : irbesartan è stato studiato nella popolazione pediatrica tra i 6 ed i 16 anni, ma i dati attuali, fintanto che non se ne rendano disponibili di nuovi, non sono sufficienti a sostenere una sua estensione di utilizzo anche nei bambini (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

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

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

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

Allattamento:

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Irbesartan TecniGen durante l'allattamento, Irbesartan TecniGen non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici controllati con placebo su pazienti ipertesi, l'incidenza

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

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

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

La frequenza delle reazioni avverse sottoriportate si definisce in base alla seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$);

comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$);

non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

molto rara ($< 1/10.000$).

non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)

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

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

Disturbi del sistema immunitario:

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: iperpotassiemia

Patologie del sistema nervoso:

Comune: capogiro, vertigine ortostatica(*)

Non nota: vertigine, cefalea

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: tinnito

Patologie cardiache:

Non comune: tachicardia

Patologie vascolari:

Comune: ipotensione ortostatica(*)

Non comune: rossore

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: tosse

Patologie gastrointestinali:

Comune: nausea/vomito

Non comune: diarrea, dispesia/bruciore

Non nota: disgeusia

Patologie epatobiliari:

Non comune: ittero

Non nota: epatite, disfunzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non nota: vasculite leucocitoclastica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: dolore muscoloscheletrico(*)

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

Patologie renali e urinarie:

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzione sessuale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: affaticabilità

Non comune: dolore toracico

Esami diagnostici:

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

Comune: sono stati osservati aumenti significativi della creatinina plasmatica (1,7%) nei soggetti trattati con irbesartan. Nessuno di questi aumenti è stato associato ad eventi clinici muscoloscheletrici identificabili. . Nell'1,7% dei pazienti ipertesi con malattia renale diabetica in stato avanzato trattati con irbesartan, è stata osservata una diminuzione dei valori

dell'emoglobina, non clinicamente significativa.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Studi condotti in soggetti adulti trattati con dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non hanno dimostrato segni di tossicità. Le più probabili manifestazioni del sovradosaggio sono ritenute essere l'ipotensione e la tachicardia; anche la bradicardia può associarsi al sovradosaggio. Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Irbesartan TechniGen. Il paziente dovrà essere strettamente controllato ed il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: C09C A04.

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

non richiede un'attivazione metabolica per spiegare la propria attività farmacologica.

Efficacia clinica:

Iperensione

Irbesartan riduce i valori di pressione arteriosa con minime modificazioni della frequenza cardiaca. La riduzione della pressione arteriosa è dose-dipendente per monosomministrazioni giornaliere con una tendenza verso un plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno sono risultate in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa rilevati in posizione supina o seduta per tutto il periodo considerato (fino a 24 ore dall'ultima assunzione del medicinale), con decrementi medi superiori di 8-13/5-8 mmHg (rispettivamente valori sistolici e diastolici) rispetto a quelli rilevati con placebo. Il picco della riduzione pressoria viene raggiunto entro 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto di riduzione della pressione arteriosa viene mantenuto per almeno 24 ore. Ai dosaggi raccomandati, alla 24^a ora la riduzione della pressione arteriosa è ancora circa il 60-70% del corrispondente picco massimo di riduzione sistolico e diastolico. Una dose di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto una risposta antipertensiva a valle e media delle 24 ore del tutto simile ad una somministrazione della stessa quantità di medicinale in 2 dosi refratte. L'effetto antipertensivo di Irbesartan TecniGen è evidente entro 1-2 settimane di trattamento, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. L'effetto antipertensivo risulta solitamente costante durante la terapia a lungo termine. Dopo sospensione improvvisa del medicinale la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stato osservato un effetto "rebound" sui valori pressori. Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa dell'irbesartan e dei diuretici tiazidici si sommano. In pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan da solo, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg) all'irbesartan in monosomministrazione giornaliera, produce una ulteriore riduzione della pressione arteriosa fino ad un massimo di 7-10/3-6 mmHg rispetto a placebo (rispettivamente valori sistolici e diastolici). L'efficacia di Irbesartan TecniGen non è influenzata dall'età o dal sesso. Come nel caso di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti ipertesi di razza nera hanno una risposta notevolmente inferiore alla monoterapia con irbesartan. Quando irbesartan viene somministrato in associazione ad una bassa dose di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera riflette quella dei pazienti di razza bianca. Non c'è un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

Popolazione pediatrica

La riduzione della pressione arteriosa con dosaggi titolati stabiliti di irbesartan da 0,5 mg/kg (bassa), 1,5 mg/kg (media) e 4,5 mg/kg (alta), è stata valutata per un periodo di tre settimane su 318 bambini ed adolescenti, tra i 6 ed i 16 anni di età, ipertesi o a rischio (diabetici, storia familiare di ipertensione). Al termine delle tre settimane, la riduzione media rispetto al basale della variabile primaria di efficacia, è stata per la pressione arteriosa sistolica da seduto a valle (SeSBP) di 11,7 mmHg (dose bassa), 9,3 mmHg (dose media), 13,2 mmHg (dose alta). Non si è osservata alcuna differenza significativa tra questi dosaggi. La variazione

media aggiustata della pressione arteriosa diastolica da seduto a valle (SeDBP) è stata la seguente: 3,8 mmHg (dose bassa), 3,2 mmHg (dose media), 5,6 mmHg (dose alta). Nel successivo periodo di 2 settimane, durante il quale i pazienti sono stati rirandomizzati o a principio attivo o a placebo, i pazienti trattati con placebo hanno avuto incrementi pari a 2,4 mmHg di SeSBP e 2,0 mmHg di SeDBP rispetto a variazioni rispettivamente di +0,1 e -0,3 mmHg in quelli trattati con tutti i dosaggi di irbesartan (vedere paragrafo 4.2).

Iperensione e diabete di tipo 2 con malattia renale L'"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra che l'irbesartan diminuisce la progressione della malattia renale nei pazienti con insufficienza renale cronica e proteinuria franca. L'IDNT è stato uno studio controllato, in doppio cieco, di morbilità e mortalità che ha confrontato Irbesartan TecniGen, amlodipina e placebo. Sono stati esaminati gli effetti a lungo termine (media 2,6 anni) di Irbesartan TecniGen sulla progressione della malattia renale e sulla mortalità per tutte le cause in 1.715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria \geq 900 mg/die e creatinina sierica tra 1,0 e 3,0 mg/dl. I pazienti sono stati portati gradualmente da 75 mg ad una dose di mantenimento di 300 mg di Irbesartan TecniGen, da 2,5 mg a 10 mg di amlodipina, o placebo, come tollerato. Generalmente, i pazienti di tutti i gruppi hanno ricevuto tra 2 e 4 medicinali antipertensivi (ad es. diuretici, beta bloccanti, alfa bloccanti) per raggiungere una pressione desiderata \leq 135/85 mmHg o una riduzione di 10 mmHg nella PA sistolica se la pressione era $>$ 160 mmHg. Il 60% dei pazienti nel gruppo placebo ha raggiunto questo obiettivo per la pressione arteriosa laddove il numero era 76% e 78% rispettivamente nel gruppo irbesartan e in quello amlodipina. L'irbesartan ha ridotto significativamente il rischio relativo di insorgenza dell'endpoint primario combinato comprensivo di raddoppio della creatinina sierica, malattia renale terminale o mortalità per tutte le cause. Circa il 33% dei pazienti nel gruppo irbesartan ha raggiunto l'endpoint primario renale composito in confronto al 39% e al 41% del gruppo placebo e di quello amlodipina [20% di riduzione del rischio relativo verso placebo ($p= 0,024$) e 23% di riduzione del rischio relativo in confronto all'amlodipina ($p= 0,006$)]. Quando ciascun componente l'endpoint primario è stato analizzato singolarmente, non si è osservato alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause, mentre si sono notati un andamento positivo nella riduzione della malattia renale terminale e una significativa riduzione nel raddoppio della creatinina sierica.

Sono stati analizzati sottogruppi sulla base di sesso, razza, età, durata del diabete, pressione basale, creatinina sierica, e tasso di escrezione di albumina per la verifica dell'efficacia. Nelle donne e nei pazienti di razza nera, che rappresentavano rispettivamente il 32% e il 26% della popolazione totale in studio, non si è reso evidente un beneficio a livello renale, sebbene gli intervalli di confidenza non lo escludessero. Come per l'endpoint secondario degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, non si è osservata differenza tra i tre gruppi nella popolazione totale, sebbene nel gruppo irbesartan, rispetto al gruppo placebo, è stata notata un'aumentata incidenza di infarto miocardico non fatale nelle femmine e una diminuzione della sua incidenza negli uomini. Nelle donne nel gruppo irbesartan, rispetto a quello amlodipina, si è osservato un aumento dell'incidenza di infarto miocardico non fatale e di ictus, mentre

l'ospedalizzazione a causa di insufficienza cardiaca è risultata ridotta nella popolazione totale. Tuttavia, non è stata identificata alcuna spiegazione per questi risultati nelle donne.

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

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 gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, possiede una farmacocinetica lineare e dose proporzionale. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg (due volte la dose massima raccomandata); il meccanismo di ciò risulta sconosciuto. I picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance corporea totale e renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale dell'irbesartan è di 11-15 ore. La concentrazione plasmatica allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 giorni dall'inizio della monosomministrazione giornaliera. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio sono state osservate concentrazioni plasmatiche un po' più alte nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita né nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e Cmax dell'irbesartan sono risultati un po' più alti anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio.

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

escreta nelle urine come irbesartan immodificato.

Popolazione pediatrica

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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 su animali evidenziano, nei feti di ratto, effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo), che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli è stato riscontrato aborto o precoce riassorbimento dell'embrione a dosi alle quali si associa significativa tossicità materna, inclusa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni ne' nel ratto ne' nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

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

Rivestimento della compressa:

Lattosio monoidrato
Biossido di titanio (E171)
Ipromellosa
Macrogol 3350.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Il medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film di Irbesartan TecniGen 75 mg sono confezionate in blister bianchi opachi in PVC+PVDC/alluminio+PVDC da 14, 28, 30, 56 e 90 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Non sono richieste particolari precauzioni.

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

TECNIGEN S.r.l.

Via Galileo Galilei, 40

20092 Cinisello Balsamo (MI)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IRBESARTAN TECNIGEN "75 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL/PVDC AIC n. 041139015

IRBESARTAN TECNIGEN "75 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL/PVDC AIC n. 041139027

IRBESARTAN TECNIGEN "75 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL/PVDC AIC n. 041139039

IRBESARTAN TECNIGEN "75 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL/PVDC AIC n. 041139041

IRBESARTAN TECNIGEN "75 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL/PVDC AIC n. 041139054

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 06 agosto 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan TecniGen 150 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di irbesartan.

Eccipienti con effetti noti: 53,70 mg di lattosio monoidrato per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Bianche, oblunghe, convesse ed incise su un lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Irbesartan TecniGen è indicato negli adulti per il trattamento

dell'ipertensione arteriosa essenziale.

E' indicato anche per il trattamento della malattia renale nei pazienti adulti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 come parte di un trattamento farmacologico antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

(

La dose usuale iniziale e di mantenimento raccomandata è di 150 mg in singola somministrazione giornaliera, indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo. Irbesartan TecniGen alla dose di 150 mg una volta al giorno generalmente fornisce un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore rispetto a 75 mg. Tuttavia l'inizio della terapia con 75 mg deve essere preso in considerazione, particolarmente in pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

In pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg una volta al giorno, il dosaggio di Irbesartan TecniGen può essere aumentato a 300 mg, oppure possono essere co-somministrati altri agenti antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). In particolare l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide ha mostrato un effetto additivo con Irbesartan TecniGen (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, la terapia deve essere iniziata con 150 mg di irbesartan una volta al giorno e incrementata fino a 300 mg una volta al giorno come dose di mantenimento consigliata per il trattamento della malattia renale. La dimostrazione del beneficio sul rene di Irbesartan TecniGen nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 si basa su studi nei quali l'irbesartan è stato impiegato in aggiunta ad altri medicinali antipertensivi, al bisogno, per raggiungere la pressione arteriosa desiderata (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Popolazioni speciali

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

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

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

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia di irbesartan nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento

disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

L'uso concomitante di Irbesartan TecniGen con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

Pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e malattia renale: in un'analisi effettuata nello studio con pazienti con malattia renale avanzata, gli effetti dell'irbesartan sugli eventi renali e cardiovascolari non sono stati uniformi in tutti i sottogruppi. In particolare, essi sono risultati meno favorevoli nelle donne e nei soggetti non di popolazione bianca (vedere paragrafo 5.1).

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.

Iperpotassiemia: come con altri medicinali che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone, durante il trattamento con Irbesartan TecniGen si può manifestare iperpotassiemia, specialmente in presenza di disfunzione renale, proteinuria franca a causa della malattia renale diabetica e/o insufficienza cardiaca. Si raccomanda, nei pazienti a rischio, un monitoraggio stretto del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).
Litio: la combinazione di litio e Irbesartan TecniGen non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, che interessano tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.5).. Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto del miocardio o ictus. Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'irbesartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel diminuire la pressione arteriosa nei pazienti neri rispetto a quelli non neri, probabilmente a causa di una più alta prevalenza di condizioni a bassa renina nella popolazione ipertesa di razza nera (vedere paragrafo 5.1).

Gravidanza: la terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Lattosio: questo medicinale contiene lattosio. Pazienti con rari problemi

ereditari di intolleranza al galattosio, di mancanza di Lapp lattasi o di malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Popolazione pediatrica irbesartan è stato studiato nella popolazione pediatrica tra i 6 ed i 16 anni ma i dati attuali, fintanto che non se ne rendano disponibili di nuovi, non sono sufficienti a sostenere una sua estensione di utilizzo anche nei bambini (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

Medicinali antinfiammatori non-steroidi: quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati contemporaneamente a medicinali antinfiammatori non steroidei (cioè inibitori selettivi COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e medicinali antinfiammatori non steroidei non selettivi), si può verificare attenuazione dell'effetto antipertensivo. Come con gli ACE-inibitori, l'uso simultaneo di antagonisti dell'angiotensina II e di

medicinali antinfiammatori non steroidei può portare ad un maggiore rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico particolarmente in pazienti con preesistente modesta funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e dopo l'inizio della terapia combinata si deve considerare il monitoraggio della funzione renale, da effettuare periodicamente in seguito.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

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

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

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

4.3 e 4.4).

Allattamento:

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Irbesartan TecniGen durante l'allattamento, Irbesartan TecniGen non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

La frequenza delle reazioni avverse sotto riportate si definisce in base alla

seguinte convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$);

comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$);

non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

molto rara ($< 1/10.000$).

non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

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

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

Disturbi del sistema immunitario:

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: iperpotassiemia

Patologie del sistema nervoso:

Comune: capogiro, vertigine ortostatica(*)

Non nota: vertigine, cefalea

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: tinnito

Patologie cardiache:

Non comune: tachicardia

Patologie vascolari:

Comune: ipotensione ortostatica(*)

Non comune: rossore

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: tosse

Patologie gastrointestinali:

Comune: nausea/vomito

Non comune: diarrea, dispesia/bruciore

Non nota: disgeusia

Patologie epatobiliari:

Non comune: ittero

Non nota: epatite, disfunzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non nota: vasculite leucocitoclastica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: dolore muscoloscheletrico(*)

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

Patologie renali e urinarie:

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzione sessuale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: affaticabilità

Non comune: dolore toracico

Esami diagnostici:

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema

4.9 Sovradosaggio

Studi condotti in soggetti adulti trattati con dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non hanno dimostrato segni di tossicità. Le più probabili manifestazioni del sovradosaggio sono ritenute essere l'ipotensione e la tachicardia; anche la bradicardia può associarsi al sovradosaggio. Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Irbesartan TecniGen. Il paziente dovrà essere strettamente controllato ed il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: C09C A04.

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

Efficacia clinica:

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

di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto una risposta antipertensiva a valle e media delle 24 ore del tutto simile ad una somministrazione della stessa quantità di medicinale in 2 dosi refratte. L'effetto antipertensivo di Irbesartan TecniGen è evidente entro 1-2 settimane di trattamento, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. L'effetto antipertensivo risulta solitamente costante durante la terapia a lungo termine. Dopo sospensione improvvisa del medicinale la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stato osservato un effetto "rebound" sui valori pressori. Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa dell'irbesartan e dei diuretici tiazidici si sommano. In pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan da solo, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg) all'irbesartan in monosomministrazione giornaliera, produce una ulteriore riduzione della pressione arteriosa fino ad un massimo di 7-10/3-6 mmHg rispetto a placebo (rispettivamente valori sistolici e diastolici). L'efficacia di Irbesartan TecniGen non è influenzata dall'età o dal sesso. Come nel caso di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti ipertesi di razza nera hanno una risposta notevolmente inferiore alla monoterapia con irbesartan. Quando irbesartan viene somministrato in associazione ad una bassa dose di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera riflette quella dei pazienti di razza bianca. Non c'è un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

Popolazione pediatrica

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

Iperensione e diabete di tipo 2 con malattia renale L'"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra che l'irbesartan diminuisce la progressione della malattia renale nei pazienti con insufficienza renale cronica e proteinuria franca. L'IDNT è stato uno studio controllato, in doppio cieco, di morbilità e mortalità che ha confrontato Irbesartan TecniGen, amlodipina e placebo. Sono stati esaminati gli effetti a lungo termine (media 2,6 anni) di Irbesartan TecniGen sulla progressione della malattia renale e sulla mortalità per tutte le cause in 1.715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria \geq 900 mg/die e creatinina sierica

tra 1,0 e 3,0 mg/dl. I pazienti sono stati portati gradualmente da 75 mg ad una dose di mantenimento di 300 mg di Irbesartan TecniGen, da 2,5 mg a 10 mg di amlodipina, o placebo, come tollerato. Generalmente, i pazienti di tutti i gruppi hanno ricevuto tra 2 e 4 medicinali antipertensivi (ad es. diuretici, beta bloccanti, alfa bloccanti) per raggiungere una pressione desiderata $\leq 135/85$ mmHg o una riduzione di 10 mmHg nella PA sistolica se la pressione era > 160 mmHg. Il 60% dei pazienti nel gruppo placebo ha raggiunto questo obiettivo per la pressione arteriosa laddove il numero era 76% e 78% rispettivamente nel gruppo irbesartan e in quello amlodipina. L'irbesartan ha ridotto significativamente il rischio relativo di insorgenza dell'endpoint primario combinato comprensivo di raddoppio della creatinina sierica, malattia renale terminale o mortalità per tutte le cause. Circa il 33% dei pazienti nel gruppo irbesartan ha raggiunto l'endpoint primario renale composito in confronto al 39% e al 41% del gruppo placebo e di quello amlodipina [20% di riduzione del rischio relativo verso placebo ($p= 0,024$) e 23% di riduzione del rischio relativo in confronto all'amlodipina ($p= 0,006$)]. Quando ciascun componente l'endpoint primario è stato analizzato singolarmente, non si è osservato alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause, mentre si sono notati un andamento positivo nella riduzione della malattia renale terminale e una significativa riduzione nel raddoppio della creatinina sierica.

Sono stati analizzati sottogruppi sulla base di sesso, razza, età, durata del diabete, pressione basale, creatinina sierica, e tasso di escrezione di albumina per la verifica dell'efficacia. Nelle donne e nei pazienti di razza nera, che rappresentavano rispettivamente il 32% e il 26% della popolazione totale in studio, non si è reso evidente un beneficio a livello renale, sebbene gli intervalli di confidenza non lo escludessero. Come per l'endpoint secondario degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, non si è osservata differenza tra i tre gruppi nella popolazione totale, sebbene nel gruppo irbesartan, rispetto al gruppo placebo, è stata notata un'aumentata incidenza di infarto miocardico non fatale nelle femmine e una diminuzione della sua incidenza negli uomini. Nelle donne nel gruppo irbesartan, rispetto a quello amlodipina, si è osservato un aumento dell'incidenza di infarto miocardico non fatale e di ictus, mentre l'ospedalizzazione a causa di insufficienza cardiaca è risultata ridotta nella popolazione totale. Tuttavia, non è stata identificata alcuna spiegazione per questi risultati nelle donne.

Lo studio "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" mostra che l'irbesartan 300 mg rallenta la progressione verso la proteinuria franca nei pazienti con microalbuminuria. L'IRMA 2 è stato un studio di morbilità controllato con placebo, in doppio cieco, su 590 pazienti con diabete di tipo 2, microalbuminuria, (30-300 mg/die) e funzione renale normale (creatinina sierica $\leq 1,5$ mg/dl negli uomini e $< 1,1$ mg/dl nelle donne). Lo studio ha esaminato gli effetti a lungo termine (2 anni) di Irbesartan TecniGen sulla progressione a proteinuria clinica (franca) (tasso di escrezione urinaria di albumina > 300 mg/die e un aumento dello stesso di almeno il 30% rispetto al basale).

L'obiettivo predefinito in termini di pressione era $\leq 135/85$ mmHg. Ulteriori medicinali antipertensivi (ad esclusione degli ACE inibitori, degli

antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II e dei calcio antagonisti diidropiridinici) sono stati aggiunti al bisogno per consentire il raggiungimento della pressione desiderata. Mentre in tutti i gruppi è stata raggiunta una pressione arteriosa simile, pochi soggetti nel gruppo irbesartan 300 mg (5,2%) rispetto al placebo (14,9%) o nel gruppo irbesartan 150 mg (9,7%) hanno raggiunto l'endpoint della proteinuria franca, dimostrando una riduzione del rischio relativo del 70% rispetto al placebo ($p= 0,0004$) per le dosi più elevate. Durante i primi tre mesi di trattamento, non è stato osservato un parallelo miglioramento del tasso di filtrazione glomerulare (GFR). Il rallentamento della progressione verso la proteinuria clinica è stato evidente già dopo tre mesi ed è continuato durante un periodo di due anni. La regressione alla normoalbuminuria (< 30 mg/die) è stato più frequente nel gruppo Irbesartan TecniGen 300 mg (34%) rispetto al gruppo placebo (21%).

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 gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, irbesartan è ben assorbito: studi di biodisponibilità assoluta hanno dato valori di circa 60-80%. La concomitante assunzione di cibo non influenza significativamente la

biodisponibilità di irbesartan. Il legame proteico è approssimativamente pari al 96%, con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione è di 53-93 litri. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C , una quota pari all'80-85% della radioattività rilevata è attribuibile a irbesartan immutato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante glucuronidazione e ossidazione. Il metabolita circolante maggiormente rappresentato (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glucuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene soprattutto ossidato tramite il citocromo P450-isoenzima CYP2C9. L'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, possiede una farmacocinetica lineare e dose proporzionale. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg (due volte la dose massima raccomandata); il meccanismo di ciò risulta sconosciuto. I picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance corporea totale e renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale dell'irbesartan è di 11-15 ore. La concentrazione plasmatica allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 giorni dall'inizio della monosomministrazione giornaliera. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio sono state osservate concentrazioni plasmatiche un po' più alte nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita né nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e Cmax dell'irbesartan sono risultati un po' più alti anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio.

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

Popolazione pediatrica

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

Insufficienza renale: in soggetti con insufficienza renale o emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente

modificati. Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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 su animali evidenziano, nei feti di ratto, effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo), che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli è stato riscontrato aborto o precoce riassorbimento dell'embrione a dosi alle quali si associa significativa tossicità materna, inclusa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni né nel ratto né nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Ipromellosa
Silice colloidale anidra

Magnesio stearato.

Rivestimento della compressa:

Lattosio monoidrato
Biossido di titanio (E171)
Ipromellosa
Macrogol 3350.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Il medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film di Irbesartan TecniGen 150 mg sono confezionate in blister bianchi opachi in PVC+PVDC/alluminio+PVDC da 14, 28, 30, 56 e 90 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Non sono richieste particolari precauzioni.

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

TECNIGEN S.r.l.
Via Galileo Galilei, 40
20092 Cinisello Balsamo (MI)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IRBESARTAN TECNIGEN "150 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL/PVDC - AIC n. 041139066
IRBESARTAN TECNIGEN "150 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL/PVDC - AIC n. 041139078
IRBESARTAN TECNIGEN "150 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL/PVDC AIC n. 041139080
IRBESARTAN TECNIGEN "150 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL/PVDC AIC n. 041139092
IRBESARTAN TECNIGEN "150 mg compresse rivestite con film" 90

compresse in blister PVC/PVDC/AL/PVDC AIC n. 041139104

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 06 agosto 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Documento reso disponibile da AIFA il 25/05/2017

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

Irbesartan TecniGen 300 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan.

Eccipienti con effetti noti: 107,40 mg di lattosio monoidrato per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Bianche, oblunghe, convesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Irbesartan TecniGen è indicato negli adulti per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

E' indicato anche per il trattamento della malattia renale nei pazienti adulti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 come parte di un trattamento farmacologico antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

(

La dose usuale iniziale e di mantenimento raccomandata è di 150 mg in singola somministrazione giornaliera, indipendentemente dalla contemporanea assunzione di cibo. Irbesartan TecniGen alla dose di 150 mg una volta al giorno generalmente fornisce un migliore controllo della pressione arteriosa nell'arco delle 24 ore rispetto a 75 mg. Tuttavia l'inizio della terapia con 75 mg deve essere preso in considerazione, particolarmente in pazienti emodializzati e nei pazienti anziani di età superiore ai 75 anni.

In pazienti non adeguatamente controllati con 150 mg una volta al giorno, il dosaggio di Irbesartan TecniGen può essere aumentato a 300 mg, oppure possono essere co-somministrati altri agenti antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). In particolare l'aggiunta di un diuretico come l'idroclorotiazide ha mostrato un effetto additivo con Irbesartan TecniGen (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, la terapia deve essere iniziata con 150 mg di irbesartan una volta al giorno e incrementata fino a 300 mg una volta al giorno come dose di mantenimento consigliata per il trattamento della malattia renale. La dimostrazione del beneficio sul rene

di Irbesartan TecniGen nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 si basa su studi nei quali l'irbesartan è stato impiegato in aggiunta ad altri medicinali antipertensivi, al bisogno, per raggiungere la pressione arteriosa desiderata (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Popolazioni speciali

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

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

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

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

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

L'uso concomitante di Irbesartan TecniGen con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Ipotensione nefrovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con unico rene funzionante, trattati con medicinali che agiscono a livello del sistema renina-angiotensinaaldosterone. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Irbesartan TecniGen, un effetto simile dovrà essere previsto

anche con gli antagonisti del recettore per l'angiotensina-II.

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

Pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e malattia renale: in un'analisi effettuata nello studio con pazienti con malattia renale avanzata, gli effetti dell'irbesartan sugli eventi renali e cardiovascolari non sono stati uniformi in tutti i sottogruppi. In particolare, essi sono risultati meno favorevoli nelle donne e nei soggetti non di popolazione bianca (vedere paragrafo 5.1).

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.

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

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

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

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

Generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologia

renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, che interessano tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.5). Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto del miocardio o ictus. Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'irbesartan e gli altri antagonisti dell'angiotensina sono apparentemente meno efficaci nel diminuire la pressione arteriosa nei pazienti neri rispetto a quelli non neri, probabilmente a causa di una più alta prevalenza di condizioni a bassa renina nella popolazione ipertesa di razza nera (vedere paragrafo 5.1).

Gravidanza: la terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

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

Popolazione pediatrica : irbesartan è stato studiato nella popolazione pediatrica tra i 6 ed i 16 anni ma i dati attuali, fintanto che non se ne rendano disponibili di nuovi, non sono sufficienti a sostenere una sua estensione di utilizzo anche nei bambini (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIA), non è

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

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

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

Allattamento:

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Irbesartan TecniGen durante l'allattamento, Irbesartan TecniGen non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

La frequenza delle reazioni avverse sotto riportate si definisce in base alla seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$);

comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$);

non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

molto rara ($< 1/10.000$).

non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)

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

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

Disturbi del sistema immunitario:

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: iperpotassiemia

Patologie del sistema nervoso:

Comune: capogiro, vertigine ortostatica(*)

Non nota: vertigine, cefalea

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non nota: tinnito

Patologie cardiache:

Non comune: tachicardia

Patologie vascolari:
Comune: ipotensione ortostatica(*)
Non comune: rossore

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Non comune: tosse

Patologie gastrointestinali:
Comune: nausea/vomito
Non comune: diarrea, dispesia/bruciore
Non nota: disgeusia

Patologie epatobiliari:
Non comune: ittero
Non nota: epatite, disfunzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Non nota: vasculite leucocitoclastica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Comune: dolore muscoloscheletrico(*)
Non nota: artralgia, mialgia (in alcuni casi associata ad aumento dei livelli plasmatici della creatina chinasi), crampi muscolari

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:
Non comune: disfunzione sessuale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Comune: affaticabilità
Non comune: dolore toracico

Esami diagnostici:

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

Comune: sono stati osservati aumenti significativi della creatinina plasmatica (1,7%) nei soggetti trattati con irbesartan. Nessuno di questi aumenti è stato associato ad eventi clinici muscoloscheletrici identificabili. Nell'1,7% dei pazienti ipertesi

con malattia renale diabetica in stato avanzato trattati con irbesartan, è stata osservata una diminuzione dei valori dell'emoglobina, non clinicamente significativa.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Studi condotti in soggetti adulti trattati con dosi fino a 900 mg/die per 8 settimane non hanno dimostrato segni di tossicità. Le più probabili manifestazioni del sovradosaggio sono ritenute essere l'ipotensione e la tachicardia; anche la bradicardia può associarsi al sovradosaggio. Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Irbesartan TecniGen. Il paziente dovrà essere strettamente controllato ed il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Irbesartan non viene rimosso per emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: C09C A04.

Meccanismo d'azione: irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, del recettore dell'angiotensina-II (tipo AT1), attivo per somministrazione orale. Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori di tipo AT1, e ciò indipendentemente dall'origine della sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT1) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. La potassiemia non viene invece sostanzialmente

modificata dall'irbesartan da solo ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (kininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e catabolizza la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esplicare la propria attività farmacologica.

Efficacia clinica:

Iperensione Irbesartan riduce i valori di pressione arteriosa con minime modificazioni della frequenza cardiaca. La riduzione della pressione arteriosa è dose-dipendente per monosomministrazioni giornaliere con una tendenza verso un plateau a dosi superiori a 300 mg. Dosi di 150-300 mg una volta al giorno sono risultate in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa rilevati in posizione supina o seduta per tutto il periodo considerato (fino a 24 ore dall'ultima assunzione del medicinale), con decrementi medi superiori di 8-13/5-8 mmHg (rispettivamente valori sistolici e diastolici) rispetto a quelli rilevati con placebo. Il picco della riduzione pressoria viene raggiunto entro 3-6 ore dopo la somministrazione e l'effetto di riduzione della pressione arteriosa viene mantenuto per almeno 24 ore. Ai dosaggi raccomandati, alla 24^a ora la riduzione della pressione arteriosa è ancora circa il 60-70% del corrispondente picco massimo di riduzione sistolico e diastolico. Una dose di 150 mg in monosomministrazione giornaliera ha prodotto una risposta antipertensiva a valle e media delle 24 ore del tutto simile ad una somministrazione della stessa quantità di medicinale in 2 dosi refratte. L'effetto antipertensivo di Irbesartan TecniGen è evidente entro 1-2 settimane di trattamento, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. L'effetto antipertensivo risulta solitamente costante durante la terapia a lungo termine. Dopo sospensione improvvisa del medicinale la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori di base. Non è stato osservato un effetto "rebound" sui valori pressori. Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa dell'irbesartan e dei diuretici tiazidici si sommano. In pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan da solo, l'aggiunta di una bassa dose di idroclorotiazide (12,5 mg) all'irbesartan in monosomministrazione giornaliera, produce una ulteriore riduzione della pressione arteriosa fino ad un massimo di 7-10/3-6 mmHg rispetto a placebo (rispettivamente valori sistolici e diastolici). L'efficacia di Irbesartan TecniGen non è influenzata dall'età o dal sesso. Come nel caso di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti ipertesi di razza nera hanno una risposta notevolmente inferiore alla monoterapia con irbesartan. Quando irbesartan viene somministrato in associazione ad una bassa dose di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva dei pazienti di razza nera riflette quella dei pazienti di razza bianca. Non c'è un effetto clinico rilevante sui livelli sierici di acido urico o sulla secrezione di acido urico urinario.

Popolazione pediatrica

La riduzione della pressione arteriosa con dosaggi titolati stabiliti di irbesartan da 0,5 mg/kg (bassa), 1,5 mg/kg (media) e 4,5 mg/kg (alta), è stata valutata per un periodo di tre settimane su 318 bambini ed adolescenti, tra i 6 ed i 16 anni di età, ipertesi o a rischio (diabetici, storia familiare di ipertensione). Al termine delle tre settimane, la riduzione

media rispetto al basale della variabile primaria di efficacia, è stata per la pressione arteriosa sistolica da seduto a valle (SeSBP) di 11,7 mmHg (dose bassa), 9,3 mmHg (dose media), 13,2 mmHg (dose alta). Non si è osservata alcuna differenza significativa tra questi dosaggi. La variazione media aggiustata della pressione arteriosa diastolica da seduto a valle (SeDBP) è stata la seguente: 3,8 mmHg (dose bassa), 3,2 mmHg (dose media), 5,6 mmHg (dose alta). Nel successivo periodo di 2 settimane, durante il quale i pazienti sono stati rirandomizzati o a principio attivo o a placebo, i pazienti trattati con placebo hanno avuto incrementi pari a 2,4 mmHg di SeSBP e 2,0 mmHg di SeDBP rispetto a variazioni rispettivamente di +0,1 e 0,3 mmHg in quelli trattati con tutti i dosaggi di irbesartan (vedere paragrafo 4.2).

Iperensione e diabete di tipo 2 con malattia renale L'"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" mostra che l'irbesartan diminuisce la progressione della malattia renale nei pazienti con insufficienza renale cronica e proteinuria franca. L'IDNT è stato uno studio controllato, in doppio cieco, di morbilità e mortalità che ha confrontato Irbesartan TecniGen, amlodipina e placebo. Sono stati esaminati gli effetti a lungo termine (media 2,6 anni) di Irbesartan TecniGen sulla progressione della malattia renale e sulla mortalità per tutte le cause in 1.715 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2, proteinuria \geq 900 mg/die e creatinina sierica tra 1,0 e 3,0 mg/dl. I pazienti sono stati portati gradualmente da 75 mg ad una dose di mantenimento di 300 mg di Irbesartan TecniGen, da 2,5 mg a 10 mg di amlodipina, o placebo, come tollerato. Generalmente, i pazienti di tutti i gruppi hanno ricevuto tra 2 e 4 medicinali antipertensivi (ad es. diuretici, beta bloccanti, alfa bloccanti) per raggiungere una pressione desiderata \leq 135/85 mmHg o una riduzione di 10 mmHg nella PA sistolica se la pressione era $>$ 160 mmHg. Il 60% dei pazienti nel gruppo placebo ha raggiunto questo obiettivo per la pressione arteriosa laddove il numero era 76% e 78% rispettivamente nel gruppo irbesartan e in quello amlodipina. L'irbesartan ha ridotto significativamente il rischio relativo di insorgenza dell'endpoint primario combinato comprensivo di raddoppio della creatinina sierica, malattia renale terminale o mortalità per tutte le cause. Circa il 33% dei pazienti nel gruppo irbesartan ha raggiunto l'endpoint primario renale composito in confronto al 39% e al 41% del gruppo placebo e di quello amlodipina [20% di riduzione del rischio relativo verso placebo ($p= 0,024$) e 23% di riduzione del rischio relativo in confronto all'amlodipina ($p= 0,006$)]. Quando ciascun componente l'endpoint primario è stato analizzato singolarmente, non si è osservato alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause, mentre si sono notati un andamento positivo nella riduzione della malattia renale terminale e una significativa riduzione nel raddoppio della creatinina sierica.

Sono stati analizzati sottogruppi sulla base di sesso, razza, età, durata del diabete, pressione basale, creatinina sierica, e tasso di escrezione di albumina per la verifica dell'efficacia. Nelle donne e nei pazienti di razza nera, che rappresentavano rispettivamente il 32% e il 26% della popolazione totale in studio, non si è reso evidente un beneficio a livello renale, sebbene gli intervalli di confidenza non lo escludessero. Come per l'endpoint secondario degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, non si è osservata differenza tra i tre gruppi nella popolazione totale, sebbene nel gruppo irbesartan, rispetto al gruppo placebo, è stata notata

un'aumentata incidenza di infarto miocardico non fatale nelle femmine e una diminuzione della sua incidenza negli uomini. Nelle donne nel gruppo irbesartan, rispetto a quello amlodipina, si è osservato un aumento dell'incidenza di infarto miocardico non fatale e di ictus, mentre l'ospedalizzazione a causa di insufficienza cardiaca è risultata ridotta nella popolazione totale. Tuttavia, non è stata identificata alcuna spiegazione per questi risultati nelle donne.

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

Duplici blocchi 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 gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10 a 600 mg, possiede una farmacocinetica lineare e dose proporzionale. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg (due volte la dose massima raccomandata); il meccanismo di ciò risulta sconosciuto. I picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. Le clearance corporea totale e renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale dell'irbesartan è di 11-15 ore. La concentrazione plasmatica allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 giorni dall'inizio della monosomministrazione giornaliera. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio sono state osservate concentrazioni plasmatiche un po' più alte nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita né nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono risultati un po' più alti anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita terminale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio.

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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 su animali evidenziano, nei feti di ratto, effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo), che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli è stato riscontrato aborto o precoce riassorbimento dell'embrione a dosi alle quali si associa significativa tossicità materna, inclusa la morte. Non sono stati osservati effetti teratogeni ne' nel ratto ne' nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

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

Rivestimento della compressa:

Lattosio monoidrato
Biossido di titanio (E171)
Ipromellosa
Macrogol 3350.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Il medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film di Irbesartan TecniGen 300 mg sono confezionate in blister bianchi opachi in PVC+PVDC/alluminio+PVDC da 14, 28, 30, 56 e 90 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Non sono richieste particolari precauzioni.

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

TECNIGEN S.r.l.
Via Galileo Galilei, 40
20092 Cinisello Balsamo (MI)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IRBESARTAN TECNIGEN "300 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL/PVDC - AIC n. 041139116
IRBESARTAN TECNIGEN "300 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL/PVDC - AIC n. 041139128
IRBESARTAN TECNIGEN "300 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL/PVDC AIC n. 041139130
IRBESARTAN TECNIGEN "300 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL/PVDC AIC n. 041139142
IRBESARTAN TECNIGEN "300 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL/PVDC AIC n. 041139155

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 06 agosto 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO 05/2015