

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Irbesartan/Iidroclorotiazide Teva 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Irbesartan/Iidroclorotiazide Teva 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Irbesartan/Iidroclorotiazide Teva 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Irbesartan/Iidroclorotiazide Teva 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Irbesartan/Iidroclorotiazide Teva 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Irbesartan/Iidroclorotiazide Teva 300 mg/25 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan e 25 mg di idroclorotiazide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Irbesartan/Iidroclorotiazide Teva 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Compressa di colore da rosa chiaro a rosa, rivestita con film, a forma di capsula. Un lato della compressa è inciso con il numero "93". L'altro lato della compressa è inciso con il numero "7238".

Irbesartan/Iidroclorotiazide Teva 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Compressa di colore da rosa chiaro a rosa, rivestita con film, rotonda. Un lato della compressa è inciso con il numero "2", l'altro lato è liscio.

Irbesartan/Iidroclorotiazide Teva 300 mg/25 mg compresse rivestite con film
Compressa di colore da rosa a rosa scuro, rivestita con film, rotonda. Un lato della compressa è inciso con il numero "3", l'altro lato è liscio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

La terapia di associazione a dosaggio fisso è indicata nei pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'irbesartan o dall'idroclorotiazide da soli (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Irbesartan/Iidroclorotiazide Teva può essere preso una volta al giorno, indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Un progressivo aggiustamento del dosaggio con i singoli componenti (es. irbesartan e idroclorotiazide) può essere raccomandato.

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

- Irbesartan/Idroclorotiazide Teva 150 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'idroclorotiazide o dall'irbesartan 150 mg, da soli;
- Irbesartan/Idroclorotiazide Teva 300 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati dall'irbesartan 300 mg o da Irbesartan/Idroclorotiazide Teva 150 mg/12,5 mg;
- Irbesartan/Idroclorotiazide Teva 300 mg/25 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati da Irbesartan/Idroclorotiazide Teva 300 mg/12,5 mg.

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

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

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Per la presenza di idroclorotiazide Irbesartan/Idroclorotiazide Teva non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti posologici in quei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Insufficienza epatica

Irbesartan/Idroclorotiazide Teva non è indicato nei soggetti con una insufficienza epatica grave. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con disfunzione epatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Irbesartan/Idroclorotiazide Teva nei pazienti con lieve o moderata disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

Nella popolazione anziana non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Irbesartan/Idroclorotiazide Teva .

Popolazione pediatrica

A causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, l'uso di Irbesartan/Idroclorotiazide Teva non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Metodo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

- L'uso concomitante di Irbesartan/Idroclorotiazide Teva con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione - Pazienti ipovolemici

In pazienti ipertesi senza altri fattori di rischio per l'ipotensione l'associazione di irbesartan e idroclorotiazide è stata raramente associata ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o con iposodiemia a causa di una intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Irbesartan/Idroclorotiazide Teva.

Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare

Esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con mono-rene funzionante, e trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Irbesartan/Idroclorotiazide Teva, un effetto simile è prevedibile.

Insufficienza renale e trapianto renale

Quando Irbesartan/Idroclorotiazide Teva viene usato in pazienti con disfunzione renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di Irbesartan/Idroclorotiazide Teva a pazienti con trapianto renale recente. Irbesartan/Idroclorotiazide Teva non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina $< 30 \text{ ml/min}$) (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con disfunzione renale si può riscontrare iperazotemia indotta dai tiazidici. Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia $\geq 30 \text{ ml/min}$. Tuttavia nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata (clearance della creatinina $\geq 30 \text{ ml/min}$, ma $< 60 \text{ ml/min}$) l'associazione a dosaggio fisso deve essere somministrata con cautela.

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

Insufficienza epatica

Una speciale attenzione è richiesta quando i tiazidici vengono somministrati ai pazienti con insufficienza epatica o malattie epatiche progressive, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con Irbesartan/Idroclorotiazide Teva nei pazienti con insufficienza epatica.

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/Idroclorotiazide Teva non è raccomandato.

Effetti metabolici ed endocrini

L'uso dei tiazidici può interferire con la tolleranza al glucosio. Durante la terapia con i tiazidici un diabete mellito latente può rendersi manifesto. Irbesartan può indurre ipoglicemia, in particolare nei pazienti diabetici. Nei pazienti trattati con insulina o antidiabetici deve essere considerato un appropriato monitoraggio della glicemia; quando indicato, può essere necessario un aggiustamento della dose di insulina o antidiabetici (vedere paragrafo 4.5).

Incrementi nei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati con l'uso dei diuretici tiazidici; comunque, alla dose di 12,5 mg presente nell'associazione di irbesartan e idroclorotiazide, nessun effetto o effetti minimi sono stati segnalati.

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

Squilibrio elettrolitico

Come per tutti i pazienti in terapia diuretica, è raccomandato un controllo periodico, ad intervalli adeguati, degli elettroliti sierici.

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono indurre uno squilibrio idro-elettrolitico (ipopotassiemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica). Sintomi di allarme per uno squilibrio idro-elettrolitico sono: secchezza delle fauci, senso di sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali quale nausea o vomito.

Sebbene si possa verificare ipopotassiemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipopotassiemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, in pazienti sottoposti ad intensa diuresi, in pazienti che ricevano un insufficiente apporto orale di elettroliti e in pazienti in concomitante terapia con corticosteroidi o ACTH. Di contro, per la presenza di irbesartan in Irbesartan/Idroclorotiazide Teva, può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di disfunzione renale e/o scompenso cardiaco, e diabete mellito. Si raccomanda un adeguato controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio. I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti salini contenenti potassio dovranno essere somministrati con cautela in concomitanza con Irbesartan/Idroclorotiazide Teva (vedere paragrafo 4.5).

Non vi è evidenza che irbesartan riduca o prevenga l'iposodiemia indotta da diuretici. L'ipocloremia che si può verificare è generalmente di lieve entità e non richiede alcun trattamento.

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

È stato dimostrato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, causando ipomagnesemia.

Litio

La combinazione di litio con Irbesartan/Idroclorotiazide Teva non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Esame antidoping

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può dare risultati positivi all'esame antidoping.

Avvertenze 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 patologie renali, 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 miocardico o ictus.

Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide si possono manifestare in pazienti con o senza precedente storia di allergie o asma bronchiale; tuttavia, nei primi, tali reazioni sono più probabili. Con

l'uso dei diuretici tiazidici è stata descritta insorgenza e/o peggioramento del lupus erythematosus sistemico.

Con l'uso di diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni da fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si verifica una reazione da fotosensibilizzazione, si raccomanda di interrompere la terapia. Se si ritiene necessario riprendere il trattamento, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o a quelli UVA artificiali.

Gravidanza

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

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso

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

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (*acute distress respiratory syndrome*, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, Irbesartan/Idroclorotiazide Teva deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

Eccipiente

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Altri antipertensivi

L'effetto antipertensivo di Irbesartan/Iidroclorotiazide Teva può aumentare con l'uso concomitante di altri antipertensivi. Irbesartan ed idroclorotiazide (a dosaggi fino a 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide) sono stati somministrati con sicurezza con altri antipertensivi, compresi calcio-antagonisti e beta-bloccanti adrenergici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può determinare ipovolemia e, se questa non viene corretta prima, può comportare il rischio di ipotensione all'inizio della terapia con irbesartan con o senza diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.4).

Litio

E' stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio quando questo sia somministrato in concomitanza con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Simili effetti sono stati finora riportati molto raramente con irbesartan. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici con aumento del rischio di tossicità da litio con l'associazione di irbesartan e idroclorotiazide. Perciò, la combinazione di litio Irbesartan/Iidroclorotiazide Teva 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 che influenzano i livelli di potassio

La deplezione di potassio determinata da idroclorotiazide è attenuata dall'effetto di risparmio del potassio indotto da irbesartan. Tuttavia, questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico sarebbe potenziato da altri medicinali che inducono una perdita di potassio e ipopotassiemia (altri potassiuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica). Di contro, in base all'esperienza con altri medicinali che riducono l'attività del sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei diuretici risparmiatori di potassio, dei supplementi di potassio, dei sostituti salini che contengono potassio o di altri medicinali in grado di aumentare i livelli sierici di potassio (es. eparina sodica) può causare incrementi della potassiemia. Si raccomanda un controllo adeguato del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati da alterazioni della potassiemia

Quando Irbesartan/Iidroclorotiazide Teva è somministrato in associazione con altri medicinali potenzialmente pericolosi in caso di alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

Medicinali antinfiammatori non-steroidi

Quando gli antagonisti dell'angiotensina II sono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (cioè inibitori selettivi COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e farmaci 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 farmaci 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.

Repaglinide

Irbesartan è un potenziale inibitore dell'OATP1B1. In uno studio clinico, è stato riportato che irbesartan ha aumentato la C_{max} e l'AUC della repaglinide (substrato di OATP1B1) rispettivamente di 1,8 volte e 1,3 volte, quando somministrato 1 ora prima della repaglinide. In un altro studio, non è stata riportata alcuna interazione farmacocinetica rilevante, quando i due farmaci sono stati somministrati contemporaneamente. Pertanto, può essere necessario un aggiustamento della dose del trattamento antidiabetico come la repaglinide (vedere paragrafo 4.4).

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 del 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.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide

Quando somministrati in concomitanza, i seguenti farmaci possono interagire con i diuretici tiazidici:

Alcool

Si può verificare il potenziamento dell'ipotensione ortostatica;

Medicinali antidiabetici (antidiabetici orali e insulina)

Può essere richiesto un aggiustamento posologico dell'antidiabetico (vedere paragrafo 4.4);

Colestiramina e colestipol

L'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza delle resine a scambio anionico; Irbesartan/Idroclorotiazide Teva deve essere assunto almeno un'ora prima o 4 ore dopo questi medicinali;

Corticosteroidi, ACTH

Può essere aumentata la deplezione degli elettroliti, in particolare del potassio;

Glicosidi digitalici

L'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia indotta dai tiazidici favoriscono la comparsa di aritmie cardiache da digitale (vedere paragrafo 4.4);

Farmaci antinfiammatori non steroidei

In alcuni pazienti la somministrazione di un farmaco antinfiammatorio non steroideo può ridurre gli effetti diuretici, sodiuretici e antipertensivi dei diuretici tiazidici;

Amine pressorie (es. noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere diminuito, ma non tanto da precluderne l'uso;

Miorilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (es. tubocurarina)

L'effetto dei rilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti può essere potenziato dall'idroclorotiazide;

Medicinali antigottosi

Potrà essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antigottosi visto che l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Un aumento nel dosaggio di probenecid o sulfipirazone può essere necessario. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo;

Sali di calcio

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della ridotta escrezione. Se è necessario somministrare supplementi di calcio o medicinali risparmiatori di calcio (es. terapia con vitamina D), la calcemia deve essere controllata ed il dosaggio di calcio modificato di conseguenza;

Carbamazepina

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

Altre interazioni

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

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).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA)

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 anche 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).

Idroclorotiazide

L'esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza è limitata, soprattutto durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare. In base al meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e il terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, squilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata nell'edema gestazionale, nell'ipertensione gestazionale o nella preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza effetti benefici sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza, salvo che in rare eccezioni quando non possono essere utilizzati altri trattamenti.

Dato che Irbesartan/Idroclorotiazide Teva contiene idroclorotiazide, non se ne raccomanda l'uso durante il primo trimestre di gravidanza. Dovrebbe essere considerato il passaggio ad un appropriato trattamento alternativo prima di pianificare una gravidanza.

Allattamento al seno

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA)

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Irbesartan/Idroclorotiazide Teva durante l'allattamento, Irbesartan/Idroclorotiazide Teva 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).

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è escreta in piccole quantità nel latte materno. I tiazidici ad alte dosi possono inibire la produzione del latte causando intensa diuresi. L'uso di Irbesartan/Idroclorotiazide Teva durante l'allattamento non è raccomandato. Se Irbesartan/Idroclorotiazide Teva è usato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute le più basse possibili.

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

In relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che Irbesartan/Idroclorotiazide Teva influenzi la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che occasionalmente vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento dell'ipertensione.

4.8 Effetti indesiderati

Associazione irbesartan/idroclorotiazide

Il 29,5% degli 898 pazienti ipertesi che hanno ricevuto vari dosaggi di irbesartan/idroclorotiazide (intervallo: da 37,5 mg/6,25 mg fino a 300 mg/25 mg), durante gli studi controllati verso placebo, ha avuto reazioni avverse. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state: capogiro (5,6%), affaticamento (4,9%), nausea/vomito (1,8%) e minzione anormale (1,4%). Inoltre, durante gli studi clinici, sono stati comunemente osservati iperazotemia (BUN) (2,3%), aumento della creatininchinasi (1,7%) e della creatinina (1,1%).

Nella Tabella 1 sono riportate le reazioni avverse da segnalazioni spontanee ed osservate negli studi clinici controllati verso placebo.

La frequenza delle reazioni avverse descritte di seguito è definita attraverso la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse da studi clinici controllati verso placebo e segnalazioni		
<i>Esami diagnostici</i>	Comune	Iperazotemia, aumento della creatinina e della creatinichinasi
	Non comune	Diminuzione dei livelli sierici di potassio e di sodio
<i>Patologie cardiache</i>	Non comune	Sincope, ipotensione, tachicardia, edema
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Capogiro
	Non comune	Capogiro ortostatico
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Non nota	Cefalea
	Non nota	Tinnito
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Non nota	Tosse
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Nausea/vomito
	Non comune	Diarrea
	Non nota	Dispepsia, disgeusia
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Comune	Disturbi della minzione
	Non nota	Alterazione della funzione renale, inclusi casi isolati di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non comune	Gonfiore delle estremità
	Non nota	Artralgia, mialgia
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Non nota	Iperpotassiemia
<i>Patologie vascolari</i>	Non comune	Flushing
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Affaticamento
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non nota	Casi di reazioni d'ipersensibilità come angioedema, rash, orticaria
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non comune	ittero
	Non nota	Epatite, disfunzione epatica
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Non comune	Disfunzioni sessuali, cambiamenti nella libido

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti: in aggiunta alle reazioni avverse descritte sopra per la combinazione, altre reazioni avverse riportate precedentemente con uno dei componenti possono essere potenziali reazioni avverse con Irbesartan/Iidroclorotiazide Teva. Nelle Tabelle 2 e 3 che seguono, sono elencate le reazioni avverse riportate con i singoli componenti di Irbesartan/Iidroclorotiazide Teva.

Tabella 2: Reazioni avverse riportate con l'uso di irbesartan in monoterapia		
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non comune	Dolore toracico
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non nota	Anemia, trombocitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non nota	Reazione anafilattica incluso shock anafilattico

<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Non nota	Ipoglicemia
--	----------	-------------

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

<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>	Non nota	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
<i>Esami diagnostici</i>	Non nota	Disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipopotassiemia e iposodiemia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi
<i>Patologie cardiache</i>	Non nota	Aritmie cardiache
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non nota	Anemia aplastica, mielodepressione, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Non nota	Capogiro, parestesie, sensazione di testa leggera, agitazione
<i>Patologie dell'occhio</i>	Non nota	Visione offuscata transitoria, xantopsia, effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Molto raro	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)
	Non nota	Difficoltà respiratoria (inclusa polmonite ed edema polmonare)
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Non nota	Pancreatite, anoressia, diarrea, costipazione, irritazione gastrica, scialoadenite, perdita dell'appetito
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Non nota	Nefrite interstiziale, disfunzione renale
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	Non nota	Reazioni anafilattiche, necrosi epidermica tossica, angioite necrotizzante (vasculiti, vasculiti cutanee), reazioni cutanee simil-lupus eritematoso, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo, reazioni di fotosensibilità, rash, orticaria
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Non nota	Debolezza, spasmi muscolari
<i>Patologie vascolari</i>	Non nota	Ipotensione posturale

<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non nota	Febbre
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non nota	Ittero (ittero colestatico intraepatico)
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Non nota	Depressione, disturbi del sonno

Gli eventi avversi dose dipendenti dell'idroclorotiazide (soprattutto disordini elettrolitici) possono aumentare con l'incremento graduale del suo dosaggio.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Essa permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio da irbesartan e idroclorotiazide in associazione. Il paziente deve essere attentamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere frequentemente controllati. Se sopraggiunge ipotensione il paziente deve essere posto supino e prontamente reintegrato con sali e liquidi.

Le principali manifestazioni da sovradosaggio di irbesartan sono ipotensione e tachicardia; può verificarsi anche bradicardia.

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina-II, associazioni
Codice ATC: C09D A04.

Meccanismo d'azione

Irbesartan/Idroclorotiazide Teva è un'associazione di un antagonista dei recettori dell'angiotensina-II, l'irbesartan e un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi determina un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in misura maggiore dei singoli componenti.

L'irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina-II (sottotipo AT1), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT1, e ciò indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-I. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT1) provoca un aumento dei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. In pazienti non a rischio di squilibrio elettrolitico (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) la potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. L'irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo tramite il quale i diuretici tiazidici esplicano i loro effetti antipertensivi non è completamente noto. I tiazidici agiscono sui meccanismi tubulari renali del riassorbimento degli elettroliti, aumentando in modo diretto l'escrezione di sodio e cloruro in quantità sostanzialmente equivalenti. L'azione diuretica di idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, e aumenta la secrezione di aldosterone, con il conseguente aumento di perdita di potassio e bicarbonato urinari e diminuzione del potassio sierico. Presumibilmente bloccando il sistema renina-angiotensina-aldosterone, la somministrazione concomitante di irbesartan tende a correggere la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con idroclorotiazide, la diuresi ha inizio entro 2 ore, il picco si presenta circa alla quarta ora, e l'effetto dura 6-12 ore circa.

All'interno del range terapeutico, l'associazione di idroclorotiazide e irbesartan determina una riduzione additiva dose-dipendente della pressione arteriosa. L'aggiunta di 12,5 mg di idroclorotiazide a 300 mg di irbesartan in monosomministrazione giornaliera in pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan 300 mg in monoterapia ha determinato una ulteriore riduzione di 6,1 mmHg della pressione arteriosa diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione). L'associazione di irbesartan 300 mg e idroclorotiazide 12,5 mg determina una riduzione complessiva della pressione arteriosa sistolica/diastolica, rispetto al placebo, fino a 13,6/11,5 mmHg.

Dati clinici limitati (7 su 22 pazienti) suggeriscono che i pazienti non controllati con la combinazione 300 mg/12,5 mg possono rispondere quando trattati con la combinazione 300 mg/25 mg. In questi pazienti è stato osservato un effetto ipotensivo superiore sia sulla pressione arteriosa sistolica (PAS) che sulla pressione arteriosa diastolica (PAD) (rispettivamente 13,3 e 8,3 mmHg).

In pazienti con ipertensione lieve-moderata la monosomministrazione giornaliera di 150 mg irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide ha prodotto una riduzione media di 12,9/6,9 mmHg nella pressione arteriosa sistolica/diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione). Il picco antipertensivo viene raggiunto dopo 3-6 ore. Il monitoraggio continuo nelle 24 ore della pressione arteriosa evidenzia che l'associazione 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide in monosomministrazione giornaliera produce una simile riduzione nei valori pressori nelle 24 ore, con una media di riduzione sistolica/diastolica, rispetto al placebo, nelle 24 ore di 15,8/10,0 mmHg. Misurato con monitoraggio continuo nelle 24 ore l'effetto valle/picco di irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg è stato del 100 %. Misurato col bracciale durante visita ambulatoriale l'effetto valle/picco è stato del 68 % e del 76 % per irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg e irbesartan/idroclorotiazide 300 mg/12,5 mg, rispettivamente. Questi effetti sono stati osservati durante le 24 ore senza eccessivo abbassamento della pressione arteriosa al picco e sono coerenti con gli abbassamenti sicuri ed efficaci ottenuti con somministrazione unica giornaliera.

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

L'effetto antipertensivo di irbesartan in associazione con idroclorotiazide si manifesta dopo la prima dose ed è evidente entro 1-2 settimane, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 6-8 settimane. Negli studi a lungo termine, l'effetto di irbesartan e idroclorotiazide risulta costante per più di un anno.

Sebbene non specificatamente studiato con irbesartan/idroclorotiazide, l'ipertensione rebound non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

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

L'efficacia di irbesartan/idroclorotiazide non è influenzata dall'età o dal sesso. Come avviene con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, pazienti neri ipertesi rispondono notevolmente meno ad irbesartan in monoterapia. Quando irbesartan viene somministrato insieme a basse dosi di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva nei pazienti neri si approssima a quella dei pazienti non neri.

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

L'obiettivo primario di questo studio era confrontare la percentuale di pazienti in cui la SeDBP raggiungeva il controllo (SeDBP $<$ 90 mmHg) dopo 5 settimane di trattamento. Nel quarantasette per cento (47,2 %) dei pazienti in terapia combinata si raggiungeva una SeDBP $<$ 90 mmHg rispetto al 33,2 % dei pazienti del gruppo irbesartan ($p = 0,0005$). La pressione media di base era approssimativamente di 172/113 mmHg in ciascun gruppo di trattamento e si verificava una riduzione dell' SeSBP/SeDBP a 5 settimane di 30,8/24,0 mmHg e 21,1/19,3 mmHg rispettivamente per il gruppo irbesartan/idroclorotiazide e irbesartan in monoterapia ($p < 0,0001$).

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

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

Cancro cutaneo non melanoma: Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥ 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (*risk-set sampling*). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e irbesartan non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica di entrambi.

Assorbimento

Irbesartan e idroclorotiazide sono attivi per via orale come tali e non richiedono biotrasformazione per essere attivi. Dopo somministrazione orale di irbesartan/idroclorotiazide, la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80 % per l'irbesartan e 50-80 % per l'idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità di irbesartan/idroclorotiazide. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 1,5-2 ore dalla somministrazione orale per l'irbesartan e 1-2,5 ore per l'idroclorotiazide.

Distribuzione

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

Linearità/Non linearità

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10-600 mg, mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale al dosaggio. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg; il meccanismo con cui ciò si determina risulta sconosciuto. La clearance corporea totale e quella renale sono rispettivamente di 157-176 e 3,0-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale di irbesartan è di 11-15 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte entro 3 giorni dall'inizio delle monosomministrazioni giornaliere. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20 %) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche leggermente superiori 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 leggermente superiori anche nella popolazione anziana (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita finale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nella popolazione anziana, aggiustamenti del dosaggio. L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5-15 ore.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C , una quota pari a 80-85 % della radioattività plasmatica rilevata è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glucurono-coniugazione. Il principale metabolita circolante (approssimativamente 6 %) è l'irbesartan glucuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene principalmente ossidato tramite il citocromo P450-enzima CYP2C9; l'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile.

Eliminazione

L'irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare sia renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan ^{14}C , il 20 % circa della radioattività può essere rinvenuto nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2 % della dose assunta viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato. L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma viene eliminata rapidamente per via renale. Almeno il 61 % della dose orale viene eliminata immodificata nelle 24 ore. L'idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, ed è escreta nel latte materno.

Insufficienza renale

In soggetti con insufficienza renale o in pazienti emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi. Viene riportato che nei pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min, l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide aumenta a 21 ore.

Insufficienza epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Irbesartan/idroclorotiazide

La potenziale tossicità dell'associazione irbesartan e idroclorotiazide dopo somministrazione orale è stata valutata in ratti e macachi in studi fino a 6 mesi. Non ci sono state osservazioni tossicologiche di rilevanza per l'uso terapeutico umano.

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

- modificazioni renali, caratterizzate da lievi aumenti dell'uricemia e della creatinemia, e da iperplasia/ipertrofia dell'apparato juxtaglomerulare, che sono una conseguenza diretta dell'interazione di irbesartan col sistema renina-angiotensina;
- lievi diminuzioni dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito);
- discolorazioni gastriche, ulcere e necrosi focali della mucosa gastrica sono state osservate in pochi ratti in uno studio di tossicità a 6 mesi con irbesartan somministrato alla dose di

90 mg/kg/die, idroclorotiazide 90 mg/kg/die e irbesartan/idroclorotiazide 10/10 mg/kg/die.

Queste lesioni non sono state osservate nei macachi;

- diminuzioni della potassiemia dovute all'idroclorotiazide e parzialmente prevenute quando questa era somministrata insieme con irbesartan.

La maggior parte degli effetti sopra riportati sembra sia dovuta all'attività farmacologica di irbesartan (blocco dell'inibizione del rilascio di renina indotto dall'angiotensina-II, con stimolazione delle cellule produttrici di renina) e si verifica anche con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Queste osservazioni sembrano non avere rilevanza sui dosaggi terapeutici di irbesartan/idroclorotiazide impiegati nell'uomo.

Nessun effetto teratogeno è stato osservato in ratti trattati con l'associazione di irbesartan e di idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna. Gli effetti dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati ancora valutati in studi sugli animali, dato che non si hanno evidenze di effetti sulla fertilità negli animali o nell'uomo sia con l'irbesartan sia con l'idroclorotiazide, se somministrati da soli. Tuttavia, un altro antagonista dell'angiotensina II ha influenzato i parametri di fertilità quando somministrato da solo, in studi sugli animali. Queste evidenze sono state osservate anche con basse dosi di questo antagonista dell'angiotensina II quando è stato somministrato insieme all'idroclorotiazide.

Non c'è evidenza di mutagenicità o clastogenicità con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide. Il potenziale carcinogenico di irbesartan e idroclorotiazide in associazione non è stato valutato in studi sugli animali.

Irbesartan

Ai dosaggi utilizzati in clinica non si riscontrano segni di tossicità sistemica o d'organo bersaglio. In studi di sicurezza non-clinica, alte dosi di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione di alcuni parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate (≥ 500 mg/kg/die) sono stati indotti da irbesartan, nel ratto e nel macaco alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina). Tali effetti vengono considerati secondari all'effetto ipotensivo del medicinale, che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (≥ 90 mg/kg/die nei ratti e ≥ 10 mg/kg/die nei macachi). Si considera che tutte queste alterazioni siano state indotte dall'azione farmacologica di irbesartan. L'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere rilevanza alle dosi terapeutiche di irbesartan utilizzate nell'uomo.

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 condotti su animali evidenziano effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo) nei feti di ratto, che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli ai dosaggi in grado di determinare tossicità materna, compresa la morte, sono stati riscontrati aborto o precoce riassorbimento dell'embrione. Non sono stati osservati effetti teratogeni né nel ratto né nel coniglio.

Idroclorotiazide

Evidenze non certe di genotossicità e carcinogenicità sono state osservate in alcuni modelli sperimentali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Povidone
Amido (di mais) pregelatinizzato
Polossamero 188
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento con film dei dosaggi da 150 mg/12,5 mg e 300 mg/12,5 mg:

Ipromellosa
Titanio diossido
Polietilenglicole 6000 (Macrogol)
Polietilenglicole 400 (Macrogol)
Ferro ossido rosso
Ferro ossido giallo
Ferro ossido nero

Rivestimento con film del dosaggio da 300 mg/25 mg:

Ipromellosa
Titanio diossido
Polietilenglicole 6000 (Macrogol)
Polietilenglicole 400 (Macrogol)
Ferro ossido rosso
Indigotina (Lacca di alluminio indaco carminio FD&C blu n.2)
Ferro ossido nero

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister bianchi opachi in PVC-PVdC - Alluminio: Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Blister in Alluminio – Alluminio: Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister bianchi opachi in PVC-PVdC- Alluminio o blister Alluminio – Alluminio: confezioni da 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film in blister non perforati.
Confezione da 50x1 compressa rivestite con film in blister per dose unitaria.
Confezione da 28 compresse rivestite con film in blister calendario non perforato.

E' possibile che non tutte le confezioni vengano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

Irbesartan/Idroclorotiazide Teva 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

EU/1/09/583/001-024

EU/1/09/583/073

EU/1/09/583/076

Irbesartan/Idroclorotiazide Teva 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

EU/1/09/583/025-048

EU/1/09/583/074

EU/1/09/583/077

Irbesartan/Idroclorotiazide Teva 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

EU/1/09/583/049-072

EU/1/09/583/075

EU/1/09/583/078

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione : 26 Novembre 2009

Data di ultimo rinnovo: 11 Novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGURDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Teva Operations Poland Sp.z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
Poland

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Ungheria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c(7) della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- ***Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP)***

Non pertinente.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio	Termine
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che i processi di fabbricazione del prodotto finito siano riesaminati per il potenziale rischio di formazione di N-nitrosammine e modificati, ove necessario, al fine di ridurre al minimo la contaminazione da nitrosammine il più possibile in linea con le raccomandazioni adottate dal comitato per i medicinali per uso umano in data 25 giugno 2020 nella procedura ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004 sulle impurezze nitrosamminiche nei medicinali per uso umano.	26 settembre 2022

Agenzia Italiana del Farmaco