

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg compresse.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 26,65 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa.

Di color pesca, biconvessa, di forma ovale, con un cuore impresso su un lato ed il numero 2775 sull'altro.

## **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 da irbesartan o da idroclorotiazide da soli (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

CoAprovel può essere preso una volta al giorno, indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Può essere raccomandato un progressivo aggiustamento del dosaggio con i singoli componenti (cioè irbesartan e idroclorotiazide).

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

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da idroclorotiazide o da irbesartan 150 mg, da soli;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati da irbesartan 300 mg o da CoAprovel 150 mg/12,5 mg;
- CoAprovel 300 mg/25 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati da CoAprovel 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 CoAprovel può essere somministrato con altri medicinali antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale*

Per la presenza di idroclorotiazide, CoAprovel non è raccomandato in pazienti con disfunzione renale severa (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione renale la cui clearance della creatinina sia  $\geq 30$  mL/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

CoAprovel non è indicato nei soggetti con una compromissione epatica severa. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di CoAprovel nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione anziana*

Nella popolazione anziana non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di CoAprovel.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di CoAprovel non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o verso altre sostanze derivate della sulfonamide (idroclorotiazide è un derivato della sulfonamide)
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Compromissione renale severa (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min)
- Ipokaliemia/ipokaliemia refrattaria, ipercalcemia
- Compromissione epatica severa, cirrosi biliare e colestasi
- L'uso concomitante di CoAprovel con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR)  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (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, CoAprovel è stato raramente associato ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o con iponatremia 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 CoAprovel.

Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione severa 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 CoAprovel, un effetto simile è prevedibile.

Compromissione renale e trapianto renale: quando CoAprovel viene usato in pazienti con funzione renale compromessa è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di CoAprovel a pazienti con trapianto renale recente. CoAprovel non deve essere usato in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min) (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con funzione renale compromessa si può riscontrare azotemia indotta dai tiazidici. Non sono richiesti aggiustamenti del

dosaggio nei pazienti con compromissione renale la cui clearance della creatinina sia  $\geq 30$  mL/min. Tuttavia nei pazienti con compromissione renale lieve-moderata (clearance della creatinina  $\geq 30$  mL/min, ma  $< 60$  mL/min) l'associazione a 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, iperkaliemiaiperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Compromissione epatica: i tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o malattia epatica progressiva, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con CoAprovel nei pazienti con compromissione 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 CoAprovel 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 in CoAprovel, 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 idroclorotiazide, possono indurre uno squilibrio idro-elettrolitico (ipokaliemiaipokaliemia, iponatremia 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, stanchezza muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito.

Sebbene si possa verificare ipokaliemiaipokaliemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipokaliemiaipokaliemia 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 CoAprovel, può manifestarsi iperkaliemiaiperkaliemia, specialmente in presenza di compromissione renale e/o insufficienza cardiaca, 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 CoAprovel (vedere paragrafo 4.5).

Non vi è evidenza che irbesartan riduca o prevenga iponatremia/ iponatremia 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 ipomagneemia.

#### Angioedema intestinale:

È stato segnalato angioedema intestinale in pazienti trattati con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, compreso CoAprovel (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. I sintomi si sono risolti dopo la sospensione degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Se viene diagnosticato un angioedema intestinale, CoAprovel deve essere interrotto e deve essere avviato un monitoraggio appropriato fino alla completa risoluzione dei sintomi.

Litio: l'associazione di litio e CoAprovel non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Esame antidoping: 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 insufficienza cardiaca congestizia severa 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 a 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 o Glaucoma Secondario Acuto ad Angolo-Chiuso: farmaci a base di sulfonamide o farmaci derivanti da sulfonamide possono causare una reazione di idiosincrasia, che

determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo-chiuso. Sebbene idroclorotiazide sia 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 l'interruzione della 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).

#### Eccipienti:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg compresse contiene sodio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

#### 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.

Gli effetti fotosensibilizzanti di HCTZ potrebbero 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, CoAprovel 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.

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

Altri antipertensivi: l'effetto antipertensivo di CoAprovel 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).

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, iperkaliemia/iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Litio: è 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 CoAprovel. Perciò, l'associazione di litio e CoAprovel non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità dell'associazione 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 di idroclorotiazide sul potassio sierico sarebbe potenziato da altri medicinali che inducono una perdita di potassio e ipokaliemia/ipokaliemia (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 del potassio sierico. Si raccomanda un controllo adeguato del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico: quando CoAprovel 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 del potassio sierico.

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. L'associazione 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 di OATP1B1. In uno studio clinico, è stato riportato che irbesartan ha aumentato la  $C_{max}$  e l'AUC di repaglinide (substrato di OATP1B1) rispettivamente di 1,8 volte e 1,3 volte, quando somministrato 1 ora prima di 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 repaglinide (vedere paragrafo 4.4).

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: negli studi clinici, la farmacocinetica di irbesartan non è stata influenzata da idroclorotiazide. Irbesartan è metabolizzato principalmente da CYP2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronidazione. 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 rifampicina, sulla farmacocinetica di irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica di 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 compromesso in presenza di resine a scambio anionico. CoAprovel 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 digitali*: l'ipokaliemia 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 da idroclorotiazide;

*Medicinali antigottosi*: potrà essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antigottosi visto che idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario un aumento nel dosaggio di probenecid o sulfinpirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità ad 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 di 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 amantadina. I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici (es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare il loro effetto mielosoppressivo.

## **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.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

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

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

### *Idroclorotiazide*

L'esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza è limitata, soprattutto durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. Idroclorotiazide attraversa la barriera placentare. In base al meccanismo d'azione farmacologico di 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.

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.

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 CoAprovel 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

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

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di CoAprovel durante l'allattamento, CoAprovel 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*

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 CoAprovel durante l'allattamento non è raccomandato. Se CoAprovel 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 CoAprovel 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%), stanchezza (4,9%), nausea/vomito (1,8%) e minzione abnorme (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.

<b>Tabella 1:</b> Reazioni avverse da Studi clinici controllati verso placebo e Segnalazioni spontanee		
<i>Esami diagnostici:</i>	Comune:	iperazotemia, aumento della creatinina e della creatininchinasi
	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
	Non nota:	cefalea
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	Non nota:	tinnito
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Non nota:	tosse
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune:	nausea/vomito
	Non comune:	diarrea
	Non nota:	dispepsia, disgeusia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Comune:	disturbi della minzione
	Non nota:	compromissione 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:	iperkaliemiaiperkaliemia
<i>Patologie vascolari:</i>	Non comune:	rossore
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Comune:	stanchezza
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	Non nota:	casi di reazioni d'ipersensibilità come angioedema, eruzione cutanea, 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 l'associazione, altre reazioni avverse riportate precedentemente con uno dei componenti possono essere potenziali reazioni avverse con CoAprovel. Nelle Tabelle 2 e 3 che seguono, sono elencate le reazioni avverse riportate con i singoli componenti di CoAprovel.

<b>Tabella 2:</b> Reazioni avverse riportate con l'uso di <b>irbesartan</b> in monoterapia		
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia, trombocitopenia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Non comune:	dolore toracico
<i>Patologie del sistema immunitario</i>	Non nota:	Reazione anafilattica incluso shock anafilattico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Non nota:	ipoglicemia
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Raro:	angioedema intestinale

<b>Tabella 3:</b> Reazioni avverse riportate con l'uso di <b>idroclorotiazide</b> in monoterapia		
<i>Esami diagnostici:</i>	Non nota:	disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipokaliemiaipokaliemia e iponatremia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi
<i>Patologie cardiache:</i>	Non nota:	aritmie cardiache
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia aplastica, depressione midollare, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Non nota:	capogiro, parestesie, sensazione di testa leggera, agitazione
<i>Patologie dell'occhio:</i>	Non nota:	visione offuscata transitoria, xantopsia, miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo-chiuso, <u>effusione coroidale</u>
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Molto rara:	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, eruzione cutanea, 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 generali 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
<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)

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).

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da CoAprovel. Il paziente deve essere attentamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla severità 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 (ipokaliemia/ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia/iponatremia) e disidratazione conseguente a diuresi eccessiva. I principali segni e sintomi da sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia/ipokaliemia può determinare spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi digitali 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: C09DA04.

#### Meccanismo d'azione

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

Irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina-II (sottotipo AT<sub>1</sub>), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT<sub>1</sub>, e ciò indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) provoca un aumento 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) il potassio sierico non viene invece sostanzialmente modificato da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati. Irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

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 l'associazione 300 mg/12,5 mg possono rispondere quando trattati con l'associazione 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 CoAprovel 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 CoAprovel 150 mg/12,5 mg e CoAprovel 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 CoAprovel l'ipertensione rebound non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

L'effetto dell'associazione 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 CoAprovel 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 CoAprovel come terapia iniziale per l'ipertensione severa (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 dell'associazione 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 iperkaliemia/iperkaliemia, 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 (iperkaliemia/iperkaliemia, 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  $\geq 50000$  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 CoAprovel la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% per irbesartan e 50-80% per idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità di CoAprovel. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 1,5-2 ore dalla somministrazione orale per irbesartan e 1-2,5 ore per 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 di irbesartan è di 53-93 litri. Il legame proteico per 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 in pazienti anziani ( $\geq 65$  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 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

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. Idroclorotiazide non viene metabolizzata ma viene eliminata rapidamente per via renale. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata nelle 24 ore. Idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, ed è escreta nel latte materno.

### Compromissione renale

In soggetti con compromissione 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 di idroclorotiazide aumenta a 21 ore.

### Compromissione epatica

In soggetti con cirrosi di grado da lieve a moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica severa.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Irbesartan/idroclorotiazide

I risultati di studi condotti in ratti e macachi, di durata fino a 6 mesi, hanno dimostrato che la somministrazione dell'associazione non ha aumentato nessuna delle tossicità precedentemente riportate per i singoli componenti, né ha indotto nuove tossicità. In aggiunta, non sono stati osservati effetti tossicologici sinergici.



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

Gli effetti dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati valutati in studi sugli animali. Nessun effetto teratogeno è stato osservato in ratti trattati con l'associazione di irbesartan e di idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna.

### Irbesartan

In studi di sicurezza non-clinica, alte dosi di irbesartan hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari. A dosi molto elevate sono stati indotti nel ratto e nel macaco alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubolare, basofilia tubolare, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) e tali effetti vengono considerati secondari all'effetto ipotensivo di irbesartan, che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari. Si ritiene che queste alterazioni siano state indotte dall'azione farmacologica di irbesartan con scarsa rilevanza clinica.

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

In studi su ratti maschi e femmine, la fertilità e la capacità riproduttiva non sono state influenzate. Gli studi con irbesartan condotti su animali evidenziano effetti tossici transitori nei feti di ratto (dilatazione della pelvi renale, idrouretere o edema sottocutaneo), 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. Studi negli animali indicano che irbesartan radiomarcato è rilevato nei feti di ratto e coniglio. Irbesartan è escreto nel latte di ratti in allattamento.

### Idroclorotiazide

In alcuni modelli sperimentali sono state osservate evidenze non certe di genotossicità o carcinogenicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Carmelloso sodico reticolato  
Lattosio monoidrato  
Magnesio stearato  
Silice colloidale idrata  
Amido di mais pregelatinizzato  
Ossidi di ferro rosso e giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperature superiori ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

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

Astucci contenenti 14 compresse; blister in PVC/PVDC/alluminio.

Astucci contenenti 28 compresse; blister in PVC/PVDC/alluminio.

Astucci contenenti 56 compresse; blister in PVC/PVDC/alluminio.

Astucci contenenti 98 compresse; blister in PVC/PVDC/alluminio.

Astucci contenenti 56 x 1 compressa; blister in PVC/PVDC/alluminio divisibili per dose unitaria

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

### **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/98/086/001-003

EU/1/98/086/007

EU/1/98/086/009

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

Data della prima autorizzazione: 15 ottobre 1998

Data dell'ultimo rinnovo: 01 ottobre 2008

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg compresse.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 300 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 65,8 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa.

Di color pesca, biconvessa, di forma ovale, con un cuore impresso su un lato ed il numero 2776 sull'altro.

## **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

CoAprovel può essere preso una volta al giorno, indipendentemente dall'assunzione di cibo.

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

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

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da idroclorotiazide o da irbesartan 150 mg, da soli;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati da irbesartan 300 mg o da CoAprovel 150 mg/12,5 mg;
- CoAprovel 300 mg/25 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati da CoAprovel 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 CoAprovel può essere somministrato con altri medicinali antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### Popolazioni speciali

*Compromissione renale*

Per la presenza di idroclorotiazide CoAprovel non è raccomandato in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione renale la cui clearance della creatinina sia  $\geq 30$  mL/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

CoAprovel non è indicato nei soggetti con una compromissione epatica severa. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di CoAprovel nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione anziana*

Nella popolazione anziana non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di CoAprovel.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di CoAprovel non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### *Modo di somministrazione*

Per uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al 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)
- Compromissione renale severa (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min)
- Ipokaliemia/ipokaliemia refrattaria, ipercalcemia
- Compromissione epatica severa, cirrosi biliare e colestasi
- L'uso concomitante di CoAprovel con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR)  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (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 CoAprovel è stato raramente associato ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o con iponatremia 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 CoAprovel.

Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione severa 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 CoAprovel, un effetto simile è prevedibile.

Compromissione renale e trapianto renale: quando CoAprovel viene usato in pazienti con funzione renale compromessa è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di CoAprovel a pazienti con trapianto renale recente. CoAprovel non deve essere usato in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min) (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con funzione renale compromessa si può riscontrare azotemia indotta dai tiazidici. Non sono richiesti aggiustamenti del

dosaggio nei pazienti con compromissione renale la cui clearance della creatinina sia  $\geq 30$  mL/min. Tuttavia nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata (clearance della creatinina  $\geq 30$  mL/min, ma  $< 60$  mL/min) l'associazione a dosaggio fisso deve essere somministrata con cautela.

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

Compromissione epatica: i tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o malattia epatica progressiva, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con CoAprovel nei pazienti con compromissione 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 CoAprovel 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 in CoAprovel, 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 (ipokaliemia, iponatremia 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, stanchezza muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito.

Sebbene si possa verificare ipokaliemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipokaliemia 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 CoAprovel, può manifestarsi iperkaliemia, specialmente in presenza di compromissione renale e/o insufficienza cardiaca, 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 CoAprovel (vedere paragrafo 4.5).

Non vi è evidenza che irbesartan riduca o prevenga l'iponatremia 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 ipomagneemia.

#### Angioedema intestinale:

È stato segnalato angioedema intestinale in pazienti trattati con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, compreso CoAprovel (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. I sintomi si sono risolti dopo la sospensione degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Se viene diagnosticato un angioedema intestinale, CoAprovel deve essere interrotto e deve essere avviato un monitoraggio appropriato fino alla completa risoluzione dei sintomi.

Litio: l'associazione di litio e CoAprovel non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Esame antidoping: 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 insufficienza cardiaca congestizia severa 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 a 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 o Glaucoma Secondario Acuto ad Angolo-Chiuso: farmaci a base di sulfonamide o farmaci derivanti da sulfonamide possono causare una reazione di idiosincrasia, che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo-chiuso. Sebbene idroclorotiazide sia 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 l'interruzione della 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).

#### **Eccipienti:**

CoAprovel 300 mg/12.5 mg compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

CoAprovel 300 mg/12.5 mg compresse contiene sodio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

#### **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. Gli effetti fotosensibilizzanti di HCTZ potrebbero 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, CoAprovel 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.

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

**Altri antipertensivi:** l'effetto antipertensivo di CoAprovel 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).

**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, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Litio: è 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 CoAprovel. Perciò, l'associazione di litio e CoAprovel non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità dell'associazione 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 di idroclorotiazide sul potassio sierico sarebbe potenziato da altri medicinali che inducono una perdita di potassio e ipokaliemia (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 del potassio sierico. Si raccomanda un controllo adeguato del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati da alterazioni della potassio sierico: quando CoAprovel 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 del potassio sierico.

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. L'associazione 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 di OATP1B1. In uno studio clinico, è stato riportato che irbesartan ha aumentato la C<sub>max</sub> e l'AUC di 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 repaglinide (vedere paragrafo 4.4).

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: negli studi clinici, la farmacocinetica dell'irbesartan non è stata influenzata da idroclorotiazide. Irbesartan è metabolizzato principalmente da CYP2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronidazione. 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 di irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica di 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 compromesso in presenza di resine a scambio anionico. CoAprovel 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'ipokaliemia 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. Può essere necessario un aumento nel dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità ad 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 mielosoppressivo.

## **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 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. Idroclorotiazide attraversa la barriera placentare. In base al meccanismo d'azione farmacologico di 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.

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.

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 CoAprovel 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

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

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di CoAprovel durante l'allattamento, CoAprovel 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*

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 CoAprovel durante l'allattamento non è raccomandato. Se CoAprovel 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 CoAprovel influenzi la capacità di guidare veicoli e 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%), stanchezza (4,9%), nausea/vomito (1,8%) e minzione abnorme (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 spontanee

<i>Esami diagnostici:</i>	Comune:	iperazotemia, aumento della creatinina e della creatininchinasi
	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
	Non nota:	cefalea
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	Non nota:	tinnito
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Non nota:	tosse
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune:	nausea/vomito
	Non comune:	diarrea
	Non nota:	dispepsia, disgeusia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Comune:	disturbi della minzione
	Non nota:	alterazione della funzione renale, inclusi casi isolati di compromissione 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:	iperkaliemia
<i>Patologie vascolari:</i>	Non comune:	rossore
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Comune:	stanchezza

<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	Non nota:	casi di reazioni d'ipersensibilità come angioedema, eruzione cutanea, orticaria
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Non comune: Non nota:	ittero 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 l'associazione, altre reazioni avverse riportate precedentemente con uno dei componenti possono essere potenziali reazioni avverse con CoAprovel. Nelle Tabelle 2 e 3 che seguono, sono elencate le reazioni avverse riportate con i singoli componenti di CoAprovel.

<b>Tabella 2:</b> Reazioni avverse riportate con l'uso di <b>irbesartan</b> in monoterapia		
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia, trombocitopenia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Non comune:	dolore toracico
<i>Patologie del sistema immunitario:</i>	Non nota:	Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Non nota:	ipoglicemia
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Raro:	angioedema intestinale

<b>Tabella 3:</b> Reazioni avverse riportate con l'uso di <b>idroclorotiazide</b> in monoterapia		
<i>Esami diagnostici:</i>	Non nota:	disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipokaliemia e iponatremia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi
<i>Patologie cardiache:</i>	Non nota:	aritmie cardiache
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia aplastica, depressione midollare, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Non nota:	capogiro, parestesie, sensazione di testa leggera, agitazione
<i>Patologie dell'occhio:</i>	Non nota:	visione offuscata transitoria, xantopsia, miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo-chiuso, <u>effusione coroidale</u>
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Molto rara:	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, eruzione cutanea, 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 generali 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
<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)

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).

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da CoAprovel. Il paziente deve essere attentamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla severità 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 (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia) e disidratazione conseguente a diuresi eccessiva. I principali segni e sintomi da sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia 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: C09DA04.

## Meccanismo d'azione

CoAprovel 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.

Irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina-II (sottotipo AT<sub>1</sub>), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT<sub>1</sub>, e ciò indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) provoca un aumento 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) il potassio sierico non viene invece sostanzialmente modificato da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati. Irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

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 l'associazione 300 mg/12,5 mg possono rispondere quando trattati con l'associazione 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 CoAprovel 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 CoAprovel 150 mg/12,5 mg e CoAprovel 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 CoAprovel l'ipertensione rebound non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

L'effetto dell'associazione 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 CoAprovel 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 CoAprovel come terapia iniziale per l'ipertensione severa (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.

#### Duplica 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 dell'associazione 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 iperkaliemia, 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 (iperkaliemia, 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  $\geq 50000$  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 CoAprovel la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% per irbesartan e 50-80% per idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità di CoAprovel. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 1,5-2 ore dalla somministrazione orale per irbesartan e 1-2,5 ore per 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 di irbesartan è di 53-93 litri. Il legame proteico per 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 in pazienti anziani ( $\geq 65$  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 immutato. 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

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 immutato. Idroclorotiazide non viene metabolizzata ma viene eliminata rapidamente per via renale. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immutata nelle 24 ore. Idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, ed è escreta nel latte materno.

#### Compromissione renale

In soggetti con compromissione 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 di idroclorotiazide aumenta a 21 ore.

#### Compromissione epatica

In soggetti con cirrosi di grado da lieve a moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica severa.

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

#### Irbesartan/idroclorotiazide

I risultati di studi condotti in ratti e macachi, di durata fino a 6 mesi, hanno dimostrato che la somministrazione dell'associazione non ha aumentato nessuna delle tossicità precedentemente riportate per i singoli componenti, né ha indotto nuove tossicità. In aggiunta, non sono stati osservati effetti tossicologici sinergici.

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

Gli effetti dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati valutati in studi sugli animali. Nessun effetto teratogeno è stato osservato in ratti trattati con l'associazione di irbesartan e di idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna.

## Irbesartan

In studi di sicurezza non-clinica, alte dosi di irbesartan hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari. A dosi molto elevate sono stati indotti nel ratto e nel macaco alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) e tali effetti vengono considerati secondari all'effetto ipotensivo di irbesartan, che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari. Si considera che queste alterazioni siano state indotte dall'azione farmacologica di irbesartan con scarsa rilevanza clinica.

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

In studi su ratti maschi e femmine, la fertilità e la capacità riproduttiva non sono state influenzate. Gli studi con irbesartan condotti su animali evidenziano effetti tossici transitori nei feti di ratto (dilatazione della pelvi renale, idrouretere o edema sottocutaneo), 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.

Studi negli animali indicano che irbesartan radiomarcato è rilevato nei feti di ratto e coniglio. Irbesartan è escreto nel latte di ratti in allattamento.

## Idroclorotiazide

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Carmellosso sodico reticolato  
Lattosio monoidrato  
Magnesio stearato  
Silice colloidale idrata  
Amido di mais pregelatinizzato  
Ossidi di ferro rosso e giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperature superiori ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

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

Astucci contenenti 14 compresse; blister in PVC/PVDC/alluminio.

Astucci contenenti 28 compresse; blister in PVC/PVDC/alluminio.  
Astucci contenenti 56 compresse; blister in PVC/PVDC/alluminio.  
Astucci contenenti 98 compresse; blister in PVC/PVDC/alluminio.  
Astucci contenenti 56 x 1 compressa; blister in PVC/PVDC/alluminio divisibili per dose unitaria

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

### **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/98/086/004-006  
EU/1/98/086/008  
EU/1/98/086/010

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

Data della prima autorizzazione: 15 ottobre 1998  
Data dell'ultimo rinnovo: 01 ottobre 2008

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

### Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 38,5 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Di colore pesca, biconvessa, di forma ovale, con un cuore impresso su un lato ed il numero 2875 sull'altro.

## **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

CoAprovel può essere preso una volta al giorno, indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Può essere raccomandato un progressivo aggiustamento del dosaggio con i singoli componenti (cioè irbesartan e idroclorotiazide).

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

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da idroclorotiazide o da irbesartan 150 mg, da soli;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati da irbesartan 300 mg o da CoAprovel 150 mg/12,5 mg;
- CoAprovel 300 mg/25 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati da CoAprovel 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 CoAprovel può essere somministrato con un altro medicinale antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale*

Per la presenza di idroclorotiazide CoAprovel non è raccomandato in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione renale la cui clearance della creatinina sia  $\geq 30$  mL/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

CoAprovel non è indicato nei soggetti con una compromissione epatica severa. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di CoAprovel nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione anziana*

Nella popolazione anziana non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di CoAprovel.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di CoAprovel non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### *Modo di somministrazione*

Per uso orale

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al 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)
- Compromissione renale severa (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min)
- Ipokaliemia refrattaria, ipercalcemia
- Compromissione epatica severa, cirrosi biliare e colestasi
- L'uso concomitante di CoAprovel con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR)  $< 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) (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 CoAprovel è stato raramente associato ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o con iponatremia 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 CoAprovel.

Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione severa 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 CoAprovel, un effetto simile è prevedibile.

Compromissione renale e trapianto renale: quando CoAprovel viene usato in pazienti con funzione renale compromessa è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di CoAprovel a pazienti con trapianto renale recente. CoAprovel non deve essere usato in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina  $< 30$  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  $\geq 30$  mL/min. Tuttavia nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata (clearance della creatinina  $\geq 30$  mL/min, ma  $< 60$  mL/min) l'associazione a dosaggio fisso deve essere somministrata con cautela.

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

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

Compromissione epatica: i tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o malattia epatica progressiva, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con CoAprovel nei pazienti con compromissione 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 CoAprovel 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 in CoAprovel, 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 idroclorotiazide, possono indurre uno squilibrio idro-elettrolitico (ipokaliemia, iponatremia 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, stanchezza muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali quale nausea o vomito.

Sebbene si possa verificare ipokaliemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipokaliemia 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 CoAprovel, può manifestarsi iperkaliemia, specialmente in presenza di compromissione renale e/o insufficienza cardiaca, 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 CoAprovel (vedere paragrafo 4.5).

Non vi è evidenza che irbesartan riduca o prevenga l'iponatremia 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 ipomagneemia.

#### Angioedema intestinale:

È stato segnalato angioedema intestinale in pazienti trattati con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, compreso CoAprovel (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. I sintomi si sono risolti dopo la sospensione degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Se viene diagnosticato un angioedema intestinale, CoAprovel deve essere interrotto e deve essere avviato un monitoraggio appropriato fino alla completa risoluzione dei sintomi.

Litio: l'associazione di litio e CoAprovel non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Esame antidoping: 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 insufficienza cardiaca congestizia severa 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 a 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 o Glaucoma Secondario Acuto ad Angolo-Chiuso: farmaci a base di sulfonamide o farmaci derivanti da sulfonamide, possono causare una reazione di idiosincrasia, che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Sebbene idroclorotiazide sia 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 l'interruzione della 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).

#### **Eccipienti:**

CoAprovel 150 mg/12.5 mg compresse rivestite con film contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o di malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

CoAprovel 150 mg/12.5 mg compresse rivestite con film contiene sodio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

#### **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. Gli effetti fotosensibilizzanti di 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, CoAprovel 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.

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

**Altri antipertensivi:** l'effetto antipertensivo di CoAprovel 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).

**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, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).



Litio: è 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 CoAprovel. Perciò, l'associazione di litio e CoAprovel non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità dell'associazione 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 di idroclorotiazide sul potassio sierico sarebbe potenziato da altri medicinali che inducono una perdita di potassio e ipokaliemia (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 del potassio sierico. Si raccomanda un controllo adeguato del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico: quando CoAprovel 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 del potassio sierico.

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. L'associazione 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 di OATP1B1. In uno studio clinico, è stato riportato che irbesartan ha aumentato la C<sub>max</sub> e l'AUC di repaglinide (substrato di OATP1B1) rispettivamente di 1,8 volte e 1,3 volte, quando somministrato 1 ora prima di 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 repaglinide (vedere paragrafo 4.4).

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: negli studi clinici, la farmacocinetica di irbesartan non è stata influenzata da idroclorotiazide. Irbesartan è metabolizzato principalmente da CYP2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronidazione. 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 di 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 medicinali 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 compromesso in presenza di resine a scambio anionico. CoAprovel 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'ipokaliemia e l'ipomagnesiemia indotta dai tiazidici favoriscono la comparsa di aritmie cardiache da digitale (vedere paragrafo 4.4);

*Medicinali 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. Può essere necessario un aumento nel dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità ad 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. ciclofosfamida, metotressato) e potenziare il loro effetto mielosoppressivo.

## **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 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. Idroclorotiazide attraversa la barriera placentare. In base al meccanismo d'azione farmacologico di 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.

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.

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 CoAprovel 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

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

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di CoAprovel durante l'allattamento, CoAprovel 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*

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 CoAprovel durante l'allattamento non è raccomandato. Se CoAprovel 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 CoAprovel la capacità di guidare veicoli e 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%), stanchezza (4,9%), nausea/vomito (1,8%) e minzione abnorme (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.

<b>Tabella 1: Reazioni avverse da Studi clinici controllati verso placebo e Segnalazioni spontanee</b>		
<i>Esami diagnostici:</i>	Comune:	iperazotemia, aumento della creatinina e della creatininchinasi
	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
	Non nota:	cefalea
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	Non nota:	tinnito
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Non nota:	tosse
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune:	nausea/vomito
	Non comune:	diarrea
	Non nota:	dispepsia, disgeusia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Comune:	disturbi della minzione
	Non nota:	compromissione 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:	iperkaliemia
<i>Patologie vascolari:</i>	Non comune:	rossore
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Comune:	stanchezza

<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	Non nota:	casi di reazioni d'ipersensibilità come angioedema, eruzione cutanea, orticaria
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Non comune: Non nota:	ittero 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 l'associazione, altre reazioni avverse riportate precedentemente con uno dei componenti possono essere potenziali reazioni avverse con CoAprovel. Nelle Tabelle 2 e 3 che seguono, sono elencate le reazioni avverse riportate con i singoli componenti di CoAprovel.

<b>Tabella 2:</b> Reazioni avverse riportate con l'uso di <b>irbesartan</b> in monoterapia		
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia, trombocitopenia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Non comune:	dolore toracico
<i>Patologie del sistema immunitario:</i>	Non nota:	Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Non nota:	ipoglicemia
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Raro:	angioedema intestinale

<b>Tabella 3:</b> Reazioni avverse riportate con l'uso di <b>idroclorotiazide</b> in monoterapia		
<i>Esami diagnostici:</i>	Non nota:	disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipokaliemia e iponatremia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi
<i>Patologie cardiache:</i>	Non nota:	aritmie cardiache
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia aplastica, depressione midollare, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Non nota:	capogiro, parestesie, sensazione di testa leggera, agitazione
<i>Patologie dell'occhio:</i>	Non nota:	visione offuscata transitoria, xantopsia, miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso, <u>effusione coroidale</u>
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Molto rara:	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, eruzione cutanea, 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 generali 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
<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)

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).

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da CoAprovel. Il paziente deve essere attentamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla severità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utile l'impiego di 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 (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia) e disidratazione conseguente a diuresi eccessiva. I principali segni e sintomi da sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia 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: C09DA04.

#### Meccanismo d'azione

CoAprovel 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.

Irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina-II (sottotipo AT<sub>1</sub>), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT<sub>1</sub>, e ciò indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) provoca un aumento 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) il potassio sierico non viene invece sostanzialmente modificato da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati. Irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

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 l'associazione 300 mg/12,5 mg possono rispondere quando trattati con l'associazione 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 di 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 CoAprovel 150 mg/12,5 mg è stato del 100%. Misurato col bracciale durante visita ambulatoriale l'effetto valle/picco è stato rispettivamente del 68% e del 76% per CoAprovel 150 mg/12,5 mg e CoAprovel 300 mg/12,5 mg. 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 CoAprovel l'ipertensione rebound non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

L'effetto dell'associazione 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 CoAprovel 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 CoAprovel come terapia iniziale per l'ipertensione severa (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.

#### Duplica 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 dell'associazione 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 iperkaliemia, 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 (iperkaliemia, 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  $\geq 50000$  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 CoAprovel la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% per irbesartan e 50-80% per idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità di CoAprovel. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 1,5-2 ore dalla somministrazione orale per irbesartan e 1-2,5 ore per 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 di irbesartan è di 53 - 93 litri. Il legame proteico per 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 a 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 di irbesartan 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 in pazienti anziani ( $\geq 65$  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 circolante è attribuibile a irbesartan immutato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glucurono-coniugazione. Il principale metabolita circolante (approssimativamente 6%) è 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

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 immutato. Idroclorotiazide non viene metabolizzata ma viene eliminata rapidamente per via renale. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immutata nelle 24 ore. Idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, ed è escreta nel latte materno.

#### Compromissione renale

In soggetti con compromissione 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 di idroclorotiazide aumenta a 21 ore.

#### Compromissione epatica

In soggetti con cirrosi di grado da lieve a moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica severa.

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

#### Irbesartan/idroclorotiazide

I risultati di studi condotti in ratti e macachi, di durata fino a 6 mesi, hanno dimostrato che la somministrazione dell'associazione non ha aumentato nessuna delle tossicità precedentemente riportate per i singoli componenti, né ha indotto nuove tossicità. In aggiunta, non sono stati osservati effetti tossicologici sinergici.

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

Gli effetti dell'associazione ibersartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati valutati in studi sugli animali. Nessun effetto teratogeno è stato osservato in ratti trattati con l'associazione di irbesartan e di idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna.

### Irbesartan

In studi di sicurezza non-clinica, alte dosi di irbesartan hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari. A dosi molto elevate sono stati indotti nel ratto e nel macaco alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) e tali effetti vengono considerati secondari all'effetto ipotensivo di irbesartan, che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari. Si considera che queste alterazioni siano state indotte dall'azione farmacologica di irbesartan con scarsa rilevanza clinica.

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

In studi su ratti maschi e femmine, la fertilità e la capacità riproduttiva non sono state influenzate. Gli studi con irbesartan condotti su animali evidenziano effetti tossici transitori nei feti di ratto (dilatazione della pelvi renale, idrouretere o edema sottocutaneo), 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. Studi negli animali indicano che irbesartan radiomarcato è rilevato nei feti di ratto e coniglio. Irbesartan è escreto nel latte di ratti in allattamento.

### 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:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Carmelloso sodico reticolato

Ipromelloso

Biossido di silicio

Magnesio stearato

Rivestimento:

Lattosio monoidrato

Ipromelloso

Biossido di titanio

Macrogol 3000

Ossidi di ferro rosso e giallo

Cera carnauba.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

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

Astucci contenenti 14 compresse rivestite con film; blister in PVC/PVDC/alluminio .

Astucci contenenti 28 compresse rivestite con film; blister in PVC/PVDC/alluminio

Astucci contenenti 30 compresse rivestite con film blister in PVC/PVDC/alluminio.

Astucci contenenti 56 compresse rivestite con film; blister in PVC/PVDC/alluminio Astucci

contenenti 84 compresse rivestite con film; blister in PVC/PVDC/alluminio.

Astucci contenenti 90 compresse rivestite con film blister in PVC/PVDC/alluminio.

Astucci contenenti 98 compresse rivestite con film; blister in PVC/PVDC/alluminio Astucci

contenenti 56 x 1 compressa rivestita con film; blister in PVC/PVDC/alluminio divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francia

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/98/086/011-015

EU/1/98/086/021

EU/1/98/086/029

EU/1/98/086/032

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

Data della prima autorizzazione: 15 ottobre 1998

Data dell'ultimo rinnovo: 01 ottobre 2008

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

### Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 89,5 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Di colore pesca, biconvessa, di forma ovale, con un cuore impresso su un lato ed il numero 2876 sull'altro.

## **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

CoAprovel può essere preso una volta al giorno, indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Può essere raccomandato un progressivo aggiustamento del dosaggio con i singoli componenti (cioè irbesartan e idroclorotiazide) può essere raccomandato.

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

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da idroclorotiazide o da irbesartan 150 mg, da soli;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati da irbesartan 300 mg o da CoAprovel 150 mg/12,5 mg;
- CoAprovel 300 mg/25 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati da CoAprovel 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 CoAprovel può essere somministrato con un altro medicinale antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale*

Per la presenza di idroclorotiazide CoAprovel non è raccomandato in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione renale la cui clearance della creatinina sia  $\geq 30$  mL/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

CoAprovel non è indicato nei soggetti con una compromissione epatica severa. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di CoAprovel nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione anziana*

Nella popolazione anziana non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di CoAprovel.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di CoAprovel non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### *Modo di somministrazione*

Per uso orale

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al 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)
- Compromissione renale severa (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min)
- Ipokaliemia refrattaria, ipercalcemia
- Compromissione epatica severa, cirrosi biliare e colestasi
- L'uso concomitante di CoAprovel con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR)  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (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 CoAprovel è stato raramente associato ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o con iponatremia 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 CoAprovel.

Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione severa 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 CoAprovel, un effetto simile è prevedibile.

Compromissione renale e trapianto renale: quando CoAprovel viene usato in pazienti con funzione renale compromessa è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di CoAprovel a pazienti con trapianto renale recente. CoAprovel non deve essere usato in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min) (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con funzione renale

compromessa si può riscontrare azotemia indotta dai tiazidici. Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione renale la cui clearance della creatinina sia  $\geq 30$  mL/min. Tuttavia nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata (clearance della creatinina  $\geq 30$  mL/min, ma  $< 60$  mL/min) l'associazione a dosaggio fisso deve essere somministrata con cautela.

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

Compromissione epatica: i tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o malattia epatica progressiva, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con CoAprovel nei pazienti con compromissione 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 CoAprovel 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 in CoAprovel, 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 (ipokaliemia, iponatremia 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, stanchezza muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali quale nausea o vomito.

Sebbene si possa verificare ipokaliemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipokaliemia 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 CoAprovel, può manifestarsi iperkaliemia, 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 CoAprovel (vedere paragrafo 4.5).

Non vi è evidenza che irbesartan riduca o prevenga l'iponatremia 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 ipomagneemia.

#### Angioedema intestinale:

È stato segnalato angioedema intestinale in pazienti trattati con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, compreso CoAprovel (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. I sintomi si sono risolti dopo la sospensione degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Se viene diagnosticato un angioedema intestinale, CoAprovel deve essere interrotto e deve essere avviato un monitoraggio appropriato fino alla completa risoluzione dei sintomi.

Litio: l'associazione di litio e CoAprovel 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 insufficienza cardiaca congestizia severa 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 a 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 o Glaucoma Secondario Acuto ad Angolo-Chiuso: farmaci a base di sulfonamide o farmaci derivanti da sulfonamide, possono causare una reazione di idiosincrasia, che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad



angolo chiuso. Sebbene idroclorotiazide sia 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 l'interruzione della 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).

#### **Eccipienti:**

CoAprovel 300 mg/12.5 mg compresse rivestite con film contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

CoAprovel 300 mg/12.5 mg compresse rivestite con film contiene sodio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

#### **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. Gli effetti fotosensibilizzanti di HCTZ potrebbero 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, CoAprovel 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.

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

**Altri antipertensivi:** l'effetto antipertensivo di CoAprovel 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).

**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, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Litio: è 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 CoAprovel. Perciò, l'associazione di litio e CoAprovel non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità dell'associazione 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 di idroclorotiazide sul potassio sierico sarebbe potenziato da altri medicinali che inducono una perdita di potassio e ipokaliemia (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 del potassio sierico. Si raccomanda un controllo adeguato del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico: quando CoAprovel 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 del potassio sierico.

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. L'associazione 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 di OATP1B1. In uno studio clinico, è stato riportato che irbesartan ha aumentato la C<sub>max</sub> e l'AUC di repaglinide (substrato di OATP1B1) rispettivamente di 1,8 volte e 1,3 volte, quando somministrato 1 ora prima di 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 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 dal CYP2C9. Gli effetti degli induttori CYP2C9, come la rifampicina, sulla farmacocinetica di irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica di digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide: quando somministrati in concomitanza, i seguenti medicinali 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 compromesso in presenza di resine a scambio anionico. CoAprovel 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'ipokaliemia e l'ipomagnesiemia indotta dai tiazidici favoriscono la comparsa di aritmie cardiache da digitale (vedere paragrafo 4.4);

*Medicinali 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. Può essere necessario un aumento nel dosaggio di probenecid o sulfonpirazone può essere necessario. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità ad 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 mielosoppressivo.

## **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 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. Idroclorotiazide attraversa la barriera placentare. In base al meccanismo d'azione farmacologico di 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.

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.

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 CoAprovel 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

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

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di CoAprovel durante l'allattamento, CoAprovel 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*

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 CoAprovel durante l'allattamento non è raccomandato. Se CoAprovel 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 CoAprovel influenzi la capacità di guidare veicoli e 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%), stanchezza (4,9%), nausea/vomito (1,8%) e minzione abnorme (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.

<b>Tabella 1:</b> Reazioni avverse da Studi clinici controllati verso placebo e Segnalazioni spontanee		
<i>Esami diagnostici:</i>	Comune:	iperazotemia, aumento della creatinina e della creatininchinasi
	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
	Non nota:	cefalea
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	Non nota:	tinnito
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Non nota:	tosse
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune:	nausea/vomito
	Non comune:	diarrea
	Non nota:	dispepsia, disgeusia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Comune:	disturbi della minzione
	Non nota:	compromissione 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:	iperkaliemia
<i>Patologie vascolari:</i>	Non comune:	rossore

<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Comune:	stanchezza
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	Non nota:	casi di reazioni d'ipersensibilità come angioedema, eruzione cutanea, 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 l'associazione, altre reazioni avverse riportate precedentemente con uno dei componenti possono essere potenziali reazioni avverse con CoAprovel. Nelle Tabelle 2 e 3 che seguono, sono elencate le reazioni avverse riportate con i singoli componenti di CoAprovel.

<b>Tabella 2:</b> Reazioni avverse riportate con l'uso di <b>irbesartan</b> in monoterapia		
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia, trombocitopenia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Non comune:	dolore toracico
<i>Patologie del sistema immunitario:</i>	Non nota:	Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Non nota:	ipoglicemia
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Raro:	angioedema intestinale

<b>Tabella 3:</b> Reazioni avverse riportate con l'uso di <b>idroclorotiazide</b> in monoterapia		
<i>Esami diagnostici:</i>	Non nota:	disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipokaliemia e iponatremia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi
<i>Patologie cardiache:</i>	Non nota:	aritmie cardiache
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia aplastica, depressione midollare, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Non nota:	capogiro, parestesie, sensazione di testa leggera, agitazione
<i>Patologie dell'occhio:</i>	Non nota:	visione offuscata transitoria, xantopsia, miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso, <u>effusione coroidale</u>
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Molto rara:	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, eruzione cutanea, 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 generali 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
<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)

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).

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da CoAprovel. Il paziente deve essere attentamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla severità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utile l'impiego di 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 (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia) e disidratazione conseguente a diuresi eccessiva. I principali segni e sintomi da sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia 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: C09DA04.

#### Meccanismo d'azione

CoAprovel 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.

Irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina-II (sottotipo AT<sub>1</sub>), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT<sub>1</sub>, e ciò indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) provoca un aumento 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) il potassio sierico non viene invece sostanzialmente modificato da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati. Irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

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 l'associazione 300 mg/12,5 mg possono rispondere quando trattati con l'associazione 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 di 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 CoAprovel 150 mg/12,5 mg è stato del 100%. Misurato col bracciale durante visita ambulatoriale l'effetto valle/picco è stato rispettivamente del 68% e del 76% per CoAprovel 150 mg/12,5 mg e CoAprovel 300 mg/12,5 mg. 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 CoAprovel l'ipertensione rebound non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

L'effetto dell'associazione 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 CoAprovel 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 CoAprovel come terapia iniziale per l'ipertensione severa (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 dell'associazione 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 iperkaliemia, 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 (iperkaliemia, 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  $\geq 50000$  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 CoAprovel la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% per irbesartan e 50-80% per idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità di CoAprovel. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 1,5-2 ore dalla somministrazione orale per irbesartan e 1-2,5 ore per 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 di irbesartan è di 53 - 93 litri. Il legame proteico per 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 a 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 di irbesartan 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 in pazienti anziani ( $\geq 65$  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 circolante è attribuibile a irbesartan immutato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glucurono-coniugazione. Il principale metabolita circolante (approssimativamente 6%) è 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

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 immutato. Idroclorotiazide non viene metabolizzata ma viene eliminata rapidamente per via renale. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immutata nelle 24 ore. Idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, ed è escreta nel latte materno.

### Compromissione renale

In soggetti con compromissione 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 di idroclorotiazide aumenta a 21 ore.

### Compromissione epatica

In soggetti con cirrosi di grado da lieve a moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica severa.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Irbesartan/idroclorotiazide

I risultati di studi condotti in ratti e macachi, di durata fino a 6 mesi, hanno dimostrato che la somministrazione dell'associazione non ha aumentato nessuna delle tossicità precedentemente riportate per i singoli componenti, né ha indotto nuove tossicità. In aggiunta, non sono stati osservati effetti tossicologici sinergici.

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

Gli effetti dell'associazione ibersartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati valutati in studi sugli animali. Nessun effetto teratogeno è stato osservato in ratti trattati con l'associazione di irbesartan e di idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna.

### Irbesartan

In studi di sicurezza non-clinica, alte dosi di irbesartan hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari. A dosi molto elevate sono stati indotti nel ratto e nel macaco alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) e tali effetti vengono considerati secondari all'effetto ipotensivo di irbesartan, che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari. Si considera che queste alterazioni siano state indotte dall'azione farmacologica di irbesartan con scarsa rilevanza clinica.

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

In studi su ratti maschi e femmine, la fertilità e la capacità riproduttiva non sono state influenzate. Gli studi con irbesartan condotti su animali evidenziano, effetti tossici transitori nei feti di ratto (dilatazione della pelvi renale, idrouretere o edema sottocutaneo), 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.

Studi negli animali indicano che irbesartan radiomarcato è rilevato nei feti di ratto e coniglio.

Irbesartan è escreto nel latte di ratti in allattamento.

### 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:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Carmelloso sodico reticolato

Ipromelloso

Biossido di silicio

Magnesio stearato

Rivestimento:

Lattosio monoidrato

Ipromelloso

Biossido di titanio

Macrogol 3000

Ossidi di ferro rosso e giallo

Cera carnauba.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

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

Astucci contenenti 14 compresse rivestite con film; blister in PVC/PVDC/alluminio .

Astucci contenenti 28 compresse rivestite con film; blister in PVC/PVDC/alluminio

Astucci contenenti 30 compresse rivestite con film blister in PVC/PVDC/alluminio.

Astucci contenenti 56 compresse rivestite con film; blister in PVC/PVDC/alluminio Astucci

contenenti 84 compresse rivestite con film; blister in PVC/PVDC/alluminio.

Astucci contenenti 90 compresse rivestite con film blister in PVC/PVDC/alluminio.

Astucci contenenti 98 compresse rivestite con film; blister in PVC/PVDC/alluminio Astucci

contenenti 56 x 1 compressa rivestita con film; blister in PVC/PVDC/alluminio divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francia

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/98/086/016-020

EU/1/98/086/022

EU/1/98/086/030

EU/1/98/086/033

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

Data della prima autorizzazione: 15 ottobre 1998

Data dell'ultimo rinnovo: 01 ottobre 2008

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CoAprovel 300 mg/25 mg compresse rivestite con film.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

### Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 53,3 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Di colore rosa, biconvessa, di forma ovale, con un cuore impresso su un lato ed il numero 2788 sull'altro.

## **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

CoAprovel può essere preso una volta al giorno, indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Può essere raccomandato un progressivo aggiustamento del dosaggio con i singoli componenti (cioè irbesartan e idroclorotiazide).

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

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da idroclorotiazide o da irbesartan 150 mg, da soli;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati da irbesartan 300 mg o da CoAprovel 150 mg/12,5 mg;
- CoAprovel 300 mg/25 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati da CoAprovel 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 CoAprovel può essere somministrato con un altro medicinale antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale*

Per la presenza di idroclorotiazide CoAprovel non è raccomandato in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione renale la cui clearance della creatinina sia  $\geq 30$  mL/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Compromissione epatica*

CoAprovel non è indicato nei soggetti con una compromissione epatica severa. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di CoAprovel nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione anziana*

Nella popolazione anziana non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di CoAprovel.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di CoAprovel non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### *Modo di somministrazione*

Per uso orale

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al 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)
- Compromissione renale severa (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min)
- Ipokaliemia refrattaria, ipercalcemia
- Compromissione epatica severa, cirrosi biliare e colestasi
- L'uso concomitante di CoAprovel con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR)  $< 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) (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 CoAprovel è stato raramente associato ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o con iponatremia 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 CoAprovel.

Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione severa 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 CoAprovel, un effetto simile è prevedibile.

Compromissione renale e trapianto renale: quando CoAprovel viene usato in pazienti con funzione renale compromessa è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di CoAprovel a pazienti con trapianto renale recente. CoAprovel non deve essere usato in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min) (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con funzione renale

compromessa si può riscontrare azotemia indotta dai tiazidici. Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia  $\geq 30$  mL/min. Tuttavia nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata (clearance della creatinina  $\geq 30$  mL/min, ma  $< 60$  mL/min) l'associazione a dosaggio fisso deve essere somministrata con cautela.

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

Compromissione epatica: i tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o malattia epatica progressiva, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con CoAprovel nei pazienti con compromissione 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 CoAprovel 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 in CoAprovel, 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 idroclorotiazide, possono indurre uno squilibrio idro-elettrolitico (ipokaliemia, iponatremia 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, stanchezza muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito.

Sebbene si possa verificare ipokaliemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipokaliemia 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 CoAprovel, può manifestarsi iperkaliemia, specialmente in presenza di compromissione renale e/o insufficienza cardiaca, 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 CoAprovel (vedere paragrafo 4.5).



Non vi è evidenza che irbesartan riduca o prevenga l'iponatremia 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 ipomagneemia.

#### Angioedema intestinale:

È stato segnalato angioedema intestinale in pazienti trattati con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, compreso CoAprovel (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. I sintomi si sono risolti dopo la sospensione degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Se viene diagnosticato un angioedema intestinale, CoAprovel deve essere interrotto e deve essere avviato un monitoraggio appropriato fino alla completa risoluzione dei sintomi.

Litio: l'associazione di litio e CoAprovel non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Esame antidoping: 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 insufficienza cardiaca congestizia severa 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 a 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 o Glaucoma Secondario Acuto ad Angolo-Chiuso: farmaci a base di sulfonamide o farmaci derivanti da sulfonamide, possono causare una reazione di idiosincrasia, che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Sebbene idroclorotiazide sia 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 l'interruzione della 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).

#### **Eccipienti:**

CoAprovel 300 mg/25 mg compresse rivestite con film contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

CoAprovel 300 mg/25 mg compresse rivestite con film contiene sodio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

#### **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. Gli effetti fotosensibilizzanti di HCTZ potrebbero 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, CoAprovel 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.

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

**Altri antipertensivi:** l'effetto antipertensivo di CoAprovel 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).

**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, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Litio: è 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 CoAprovel. Perciò, l'associazione di litio e CoAprovel non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità dell'associazione 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 di idroclorotiazide sul potassio sierico sarebbe potenziato da altri medicinali che inducono una perdita di potassio e ipokaliemia (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 del potassio sierico. Si raccomanda un controllo adeguato del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico: quando CoAprovel 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 del potassio sierico.

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. L'associazione 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 di OATP1B1. In uno studio clinico, è stato riportato che irbesartan ha aumentato la C<sub>max</sub> e l'AUC di repaglinide (substrato di OATP1B1) rispettivamente di 1,8 volte e 1,3 volte, quando somministrato 1 ora prima di 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 repaglinide (vedere paragrafo 4.4).

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: negli studi clinici, la farmacocinetica di irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan è metabolizzato principalmente da CYP2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronidazione. 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 di irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica di digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide: quando somministrati in concomitanza, i seguenti medicinali 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. CoAprovel 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'ipokaliemia e l'ipomagnesiemia indotta dai tiazidici favoriscono la comparsa di aritmie cardiache da digitale (vedere paragrafo 4.4);

*Medicinali 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. Può essere necessario un aumento nel dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità ad 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 mielosoppressivo.

## **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 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. Idroclorotiazide attraversa la barriera placentare. In base al meccanismo d'azione farmacologico di 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.

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.

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 CoAprovel 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

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

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di CoAprovel durante l'allattamento, CoAprovel 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*

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 CoAprovel durante l'allattamento non è raccomandato. Se CoAprovel 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 CoAprovel influenzi la capacità di guidare veicoli e 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%), stanchezza (4,9%), nausea/vomito (1,8%) e minzione abnorme (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.

<b>Tabella 1:</b> Reazioni avverse da Studi clinici controllati verso placebo e Segnalazioni spontanee		
<i>Esami diagnostici:</i>	Comune:	iperazotemia, aumento della creatinina e della creatininchinasi
	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
	Non nota:	cefalea
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	Non nota:	tinnito
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Non nota:	tosse
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune:	nausea/vomito
	Non comune:	diarrea
	Non nota:	dispepsia, disgeusia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Comune:	disturbi della minzione
	Non nota:	compromissione 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:	iperkaliemia
<i>Patologie vascolari:</i>	Non comune:	rossore

<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Comune:	stnachezza
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	Non nota:	casi di reazioni d'ipersensibilità come angioedema, eruzione cutanea, 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 l'associazione, altre reazioni avverse riportate precedentemente con uno dei componenti possono essere potenziali reazioni avverse con CoAprovel. Nelle Tabelle 2 e 3 che seguono, sono elencate le reazioni avverse riportate con i singoli componenti di CoAprovel.

<b>Tabella 2:</b> Reazioni avverse riportate con l'uso di <b>irbesartan</b> in monoterapia		
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia, trombocitopenia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Non comune:	dolore toracico
<i>Patologie del sistema immunitario:</i>	Non nota:	Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Non nota:	ipoglicemia
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Raro:	angioedema intestinale

<b>Tabella 3:</b> Reazioni avverse riportate con l'uso di <b>idroclorotiazide</b> in monoterapia		
<i>Esami diagnostici:</i>	Non nota:	disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipokaliemia e iponatremia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi
<i>Patologie cardiache:</i>	Non nota:	aritmie cardiache
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia aplastica, depressione midollare, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Non nota:	capogiro, parestesie, sensazione di testa leggera, agitazione
<i>Patologie dell'occhio:</i>	Non nota:	visione offuscata transitoria, xantopsia, miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso, <u>effusione coroidale</u>
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Molto rara:	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, eruzione cutanea, 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 generali 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
<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)

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).

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da CoAprovel. Il paziente deve essere attentamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla severità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utile l'impiego di 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 (ipokaliemia, ipocloremia, iponatremia) e disidratazione conseguente a diuresi eccessiva. I principali segni e sintomi da sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia 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: C09DA04.

### Meccanismo d'azione

CoAprovel 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 AT<sub>1</sub>), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT<sub>1</sub>, e ciò indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT<sub>1</sub>) provoca un aumento 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) il potassio sierico non viene invece sostanzialmente modificato da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati. Irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

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 l'associazione 300 mg/12,5 mg possono rispondere quando trattati con l'associazione 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 di 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 CoAprovel 150 mg/12,5 mg è stato del 100%. Misurato col bracciale durante visita ambulatoriale l'effetto valle/picco è stato rispettivamente del 68% e del 76% per CoAprovel 150 mg/12,5 mg e CoAprovel 300 mg/12,5 mg. 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 CoAprovel l'ipertensione rebound non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

L'effetto dell'associazione 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 CoAprovel 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 CoAprovel come terapia iniziale per l'ipertensione severa (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 dell'associazione 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 iperkaliemia, 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 (iperkaliemia, 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  $\geq 50000$  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 ( $\sim 25\,000$  mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta ( $\sim 100\,000$  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 CoAprovel la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% per irbesartan e 50-80% per idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità di CoAprovel. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 1,5-2 ore dalla somministrazione orale per irbesartan e 1-2,5 ore per 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 di irbesartan è di 53 - 93 litri. Il legame proteico per 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 a 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 di irbesartan 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 in pazienti anziani ( $\geq 65$  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 circolante è attribuibile a irbesartan immutato. 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

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 immutato.

Idroclorotiazide non viene metabolizzata ma viene eliminata rapidamente per via renale. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immutata nelle 24 ore. Idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, ed è escreta nel latte materno.

### Compromissione renale

In soggetti con compromissione 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 di idroclorotiazide aumenta a 21 ore.

### compromissione epatica

In soggetti con cirrosi di grado da lieve a moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica severa.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Irbesartan/idroclorotiazide

I risultati di studi condotti in ratti e macachi, di durata fino a 6 mesi, hanno dimostrato che la somministrazione dell'associazione non ha aumentato nessuna delle tossicità precedentemente riportate per i singoli componenti, né ha indotto nuove tossicità. In aggiunta, non sono stati osservati effetti tossicologici sinergici.

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

Gli effetti dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati valutati in studi sugli animali. Nessun effetto teratogeno è stato osservato in ratti trattati con l'associazione di irbesartan e di idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna.

### Irbesartan

In studi di sicurezza non-clinica, alte dosi di irbesartan hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari. A dosi molto elevate sono stati indotti nel ratto e nel macaco alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina) e tali effetti vengono considerati secondari all'effetto ipotensivo di irbesartan, che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari. Si considera che queste alterazioni siano state indotte dall'azione farmacologica di irbesartan con scarsa rilevanza clinica.

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

In studi su ratti maschi e femmine, la fertilità e la capacità riproduttiva non sono state influenzate. Gli studi con irbesartan condotti su animali evidenziano, nei effetti tossici transitori feti di ratto (dilatazione della pelvi renale, idrouretere o edema sottocutaneo), 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.

Studi negli animali indicano che irbesartan radiomarcato è rilevato nei feti di ratto e coniglio. Irbesartan è escreto nel latte di ratti in allattamento.

### Idroclorotiazide

In alcuni modelli sperimentali sono state osservate evidenze non certe di genotossicità o carcinogenicità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Carmelloso sodico reticolato

Amido pregelatinizzato

Biossido di silicio

Magnesio stearato

Ossidi di ferro rosso e giallo

Rivestimento:

Lattosio monoidrato

Ipromellosa

Biossido di titanio

Macrogol 3350

Ossido di ferro rosso e nero

Cera carnauba.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

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

Astucci contenenti 14 compresse rivestite con film; blister in PVC/PVDC/alluminio .

Astucci contenenti 28 compresse rivestite con film; blister in PVC/PVDC/alluminio

Astucci contenenti 30 compresse rivestite con film blister in PVC/PVDC/alluminio.

Astucci contenenti 56 compresse rivestite con film; blister in PVC/PVDC/alluminio Astucci  
contenenti 84 compresse rivestite con film; blister in PVC/PVDC/alluminio.

Astucci contenenti 90 compresse rivestite con film blister in PVC/PVDC/alluminio.

Astucci contenenti 98 compresse rivestite con film; blister in PVC/PVDC/alluminio Astucci  
contenenti 56 x 1 compressa rivestita con film; blister in PVC/PVDC/alluminio divisibili per dose  
unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/98/086/023-028

EU/1/98/086/031

EU/1/98/086/034

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

Data della prima autorizzazione: 15 ottobre 1998

Data dell'ultimo rinnovo: 01 ottobre 2008

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI 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 RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Sanofi Winthrop Industrie  
1 rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex  
Francia

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36, avenue Gustave Eiffel, BP 7166  
F-37071, 37100 Tours  
Francia

Sanofi-Aventis, S.A.  
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09  
17404 Riells i Viabrea (Girona)  
Spagna

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 UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

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

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par.7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche 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**

Non applicabile

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg compresse  
irbesartan/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni compressa contiene: irbesartan 150 mg e idroclorotiazide 12,5 mg

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: contiene inoltre lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse  
28 compresse  
56 compresse  
56 x 1 compressa  
98 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

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

EU/1/98/086/007 - 14 compresse  
EU/1/98/086/001 - 28 compresse  
EU/1/98/086/002 - 56 compresse  
EU/1/98/086/009 - 56 x 1 compresse  
EU/1/98/086/003 - 98 compresse

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

<b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b>
--

<b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b>
--

CoAprovel 150 mg/12,5 mg compresse  
irbesartan/idroclorotiazide

<b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b>
---

Sanofi Winthrop Industrie

<b>3. DATA DI SCADENZA</b>
----------------------------

Scad.

<b>4. NUMERO DI LOTTO</b>
---------------------------

Lot

<b>5. ALTRO</b>
-----------------

14-28-56-98 compresse:

Lun  
Mar  
Mer  
Gio  
Ven  
Sab  
Dom

56 x 1 compresse

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg compresse  
irbesartan/idroclorotiazide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni compressa contiene: irbesartan 300 mg e idroclorotiazide 12,5 mg

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: contiene inoltre lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse  
28 compresse  
56 compresse  
56 x 1 compressa  
98 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

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

EU/1/98/086/008 - 14 compresse  
EU/1/98/086/004 - 28 compresse  
EU/1/98/086/005 - 56 compresse  
EU/1/98/086/010 - 56 x 1 compresse  
EU/1/98/086/006 - 98 compresse

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:



<b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b>
--

<b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b>
--

CoAprovel 300 mg/12,5 mg compresse  
irbesartan/idroclorotiazide

<b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b>
---

Sanofi Winthrop Industrie

<b>3. DATA DI SCADENZA</b>
----------------------------

Scad.

<b>4. NUMERO DI LOTTO</b>
---------------------------

Lot

<b>5. ALTRO</b>
-----------------

14-28-56-98 compresse:

Lun  
Mar  
Mer  
Gio  
Ven  
Sab  
Dom

56 x 1 compresse

<b>INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO SCATOLA</b>
---

<b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b>
--

CoAprovel 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
irbesartan/idroclorotiazide

<b>2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO</b>
--

Ogni compressa contiene: irbesartan 150 mg e idroclorotiazide 12,5 mg

<b>3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI</b>
-----------------------------------

Eccipienti: contiene inoltre lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere foglio illustrativo.

<b>4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO</b>
--

14 compresse  
28 compresse  
30 compresse  
56 compresse  
56 x 1 compresse  
84 compresse  
90 compresse  
98 compresse

<b>5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE</b>
---

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

<b>6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI</b>
---

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

<b>7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO</b>
--

<b>8. DATA DI SCADENZA</b>
----------------------------

Scad.

<b>9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE</b>
--

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

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

EU/1/98/086/011 - 14 compresse  
EU/1/98/086/012 - 28 compresse  
EU/1/98/086/029 - 30 compresse  
EU/1/98/086/013 - 56 compresse  
EU/1/98/086/014 - 56 x 1 compresse  
EU/1/98/086/021 - 84 compresse  
EU/1/98/086/032 - 90 compresse  
EU/1/98/086/015 - 98 compresse

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

<b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b>
--

<b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b>
--

CoAprovel 150 mg/12,5 mg compresse  
irbesartan/idroclorotiazide

<b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b>
---

Sanofi Winthrop Industrie

<b>3. DATA DI SCADENZA</b>
----------------------------

Scad.

<b>4. NUMERO DI LOTTO</b>
---------------------------

Lot

<b>5. ALTRO</b>
-----------------

14-28-56-84-98 compresse:

Lun  
Mar  
Mer  
Gio  
Ven  
Sab  
Dom

30 - 56 x 1 - 90 compresse

<b>INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO SCATOLA</b>
---

<b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b>
--

CoAprovel 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
irbesartan/idroclorotiazide

<b>2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO</b>
--

Ogni compressa contiene: irbesartan 300 mg e idroclorotiazide 12,5 mg

<b>3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI</b>
-----------------------------------

Eccipienti: contiene inoltre lattosio monoidrato. Per ulteriori informazione vedere foglio illustrativo

<b>4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO</b>
--

14 compresse  
28 compresse  
30 compresse  
56 compresse  
56 x 1 compresse  
84 compresse  
90 compresse  
98 compresse

<b>5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE</b>
---

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

<b>6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI</b>
---

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

<b>7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO</b>
--

<b>8. DATA DI SCADENZA</b>
----------------------------

Scad.

<b>9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE</b>
--

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

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

EU/1/98/086/016 - 14 compresse  
EU/1/98/086/017 - 28 compresse  
EU/1/98/086/030 - 30 compresse  
EU/1/98/086/018 - 56 compresse  
EU/1/98/086/019 - 56 x 1 compresse  
EU/1/98/086/022 - 84 compresse  
EU/1/98/086/033 - 90 compresse  
EU/1/98/086/020 - 98 compresse

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:

SN:  
NN:



<b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b>
--

<b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b>
--

CoAprovel 300 mg/12,5 mg compresse  
irbesartan/idroclorotiazide

<b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b>
---

Sanofi Winthrop Industrie

<b>3. DATA DI SCADENZA</b>
----------------------------

Scad.

<b>4. NUMERO DI LOTTO</b>
---------------------------

Lot

<b>5. ALTRO</b>
-----------------

14-28-56-84-98 compresse:

Lun  
Mar  
Mer  
Gio  
Ven  
Sab  
Dom

30 - 56 x 1 - 90 compresse

<b>INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO SCATOLA</b>
---

<b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b>
--

CoAprovel 300 mg/25 mg compresse rivestite con film  
irbesartan/idroclorotiazide

<b>2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO</b>
--

Ogni compressa contiene: irbesartan 300 mg e idroclorotiazide 25 mg

<b>3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI</b>
-----------------------------------

Eccipienti: contiene inoltre lattosio monoidrato. Per ulteriore informazione vedere foglio illustrativo

<b>4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO</b>
--

14 compresse  
28 compresse  
30 compresse  
56 compresse  
56 x 1 compresse  
84 compresse  
90 compresse  
98 compresse

<b>5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE</b>
---

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

<b>6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI</b>
---

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

<b>7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO</b>
--

<b>8. DATA DI SCADENZA</b>
----------------------------

Scad.

<b>9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE</b>
--

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

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

EU/1/98/086/023 - 14 compresse  
EU/1/98/086/024 - 28 compresse  
EU/1/98/086/031 - 30 compresse  
EU/1/98/086/025 - 56 compresse  
EU/1/98/086/028 - 56 x 1 compresse  
EU/1/98/086/026 - 84 compresse  
EU/1/98/086/034 - 90 compresse  
EU/1/98/086/027 - 98 compresse

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CoAprovel 300 mg/25 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:

SN:  
NN:

<b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b>
--

<b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b>
--

CoAprovel 300 mg/25 mg compresse  
irbesartan/idroclorotiazide

<b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b>
---

Sanofi Winthrop Industrie

<b>3. DATA DI SCADENZA</b>
----------------------------

Scad.

<b>4. NUMERO DI LOTTO</b>
---------------------------

Lot

<b>5. ALTRO</b>
-----------------

14-28-56-84-98 compresse:

Lun  
Mar  
Mer  
Gio  
Ven  
Sab  
Dom

30 - 56 x 1 - 90 compresse

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**Foglio Illustrativo: informazioni per il paziente**  
**CoAprovel 150 mg/12,5 mg compresse**  
irbesartan/idroclorotiazide

**Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è CoAprovel e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere CoAprovel
3. Come prendere CoAprovel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CoAprovel
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**1. Che cos'è CoAprovel e a cosa serve**

CoAprovel è un'associazione di due sostanze attive: irbesartan e idroclorotiazide.

Irbesartan appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. L'angiotensina-II è una sostanza prodotta nell'organismo che si lega ai suoi recettori, localizzati nei vasi sanguigni, causando un restringimento di quest'ultimi. Ciò porta ad un aumento della pressione arteriosa. Irbesartan previene il legame dell'angiotensina-II con questi recettori, causando un rilassamento dei vasi sanguigni e un abbassamento della pressione arteriosa. Idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di medicinali (cosiddetti diuretici tiazidici) che determinano una aumentata produzione di urina con conseguente abbassamento della pressione arteriosa. I due principi attivi di CoAprovel agiscono insieme determinando un abbassamento dei valori pressori che è maggiore di quello provocato dai singoli farmaci somministrati singolarmente.

**CoAprovel è usato per trattare la pressione alta** quando il trattamento con irbesartan o idroclorotiazide da soli non ha controllato adeguatamente la sua pressione arteriosa.

**2. Cosa deve sapere prima di prendere CoAprovel**

**Non prenda CoAprovel**

- se è **allergico** a irbesartan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è **allergico** a idroclorotiazide o ad uno qualsiasi dei medicinali derivati dalla sulfonamide
- se è in stato di **gravidanza da più di 3 mesi** (è meglio evitare di prendere CoAprovel anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere paragrafo Gravidanza)
- se ha **gravi problemi al fegato o ai reni**
- se ha **difficoltà ad urinare**
- se il medico accerta che ha un **persistente elevato livello di calcio o un basso livello di potassio nel sangue**
- **se soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa** ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren.

**Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere CoAprovel e se si trova in una delle seguenti condizioni:

- **vomito o diarrea eccessivi**
- se soffre di **disturbi renali** o ha avuto un **trapianto renale**
- se soffre di **disturbi cardiaci**
- se soffre di **disturbi epatici**
- se soffre di **diabete**
- se sviluppa **bassi livelli di zucchero nel sangue** (i sintomi possono includere sudorazione, debolezza, fame, vertigini, tremore, mal di testa, rossore o pallore, intorpidimento, battito cardiaco accelerato e martellante), in particolare se è in trattamento per il diabete
- se soffre di **lupus eritematoso** (anche conosciuto come lupus o LES)
- se soffre di **aldosteronismo primario** (una condizione correlata ad una elevata produzione dell'ormone aldosterone, che causa ritenzione di sodio e, in seguito, ad un aumento della pressione sanguigna)
- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:
  - un "ACE inibitore" (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete
  - aliskiren
- se ha avuto in passato il cancro della pelle o se sta sviluppando una lesione della pelle imprevista durante il trattamento. Il trattamento con idroclorotiazide, in particolare un utilizzo a lungo termine con dosi elevate, può aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma). Protegga la sua pelle dall'esposizione al sole e ai raggi UV durante l'assunzione di CoAprovel
- se ha avuto problemi respiratori o polmonari (compresa infiammazione o presenza di liquido nei polmoni) in seguito all'assunzione di idroclorotiazide in passato. Se dopo l'assunzione di CoAprovel compare respiro affannoso o respirazione difficoltosa grave, consulti immediatamente un medico.

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Si rivolga al medico se si avvertono dolori addominali, nausea, vomito o diarrea dopo l'assunzione di CoAprovel. Il medico deciderà se proseguire il trattamento. Non interrompere l'assunzione di CoAprovel di propria iniziativa.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda CoAprovel"

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). CoAprovel non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo Gravidanza).

#### **Inoltre, informi il medico:**

- se segue **una dieta a basso contenuto di sale**
- se ha sintomi come **sete eccessiva, bocca secca, debolezza generale, sonnolenza, dolore muscolare o crampi, nausea, vomito**, o un **battito cardiaco eccessivamente veloce** che possono indicare un effetto eccessivo di idroclorotiazide (contenuta in CoAprovel)
- se ha notato un aumento, più veloce del normale, della **sensibilità della pelle al sole** con sintomi di scottatura solare (come arrossamento, prurito, gonfiore, eruzione cutanea)
- se deve essere sottoposto ad un **intervento chirurgico o prendere anestetici**
- se si verifica diminuzione della vista o dolore in uno o entrambi gli occhi mentre sta prendendo CoAprovel. Questi potrebbero essere sintomi dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di un aumento della pressione nell'occhio (glaucoma) e possono verificarsi in un periodo che va da qualche ora a una settimana dopo l'assunzione di CoAprovel. Se non trattati, possono portare ad una perdita permanente della vista. Se in precedenza ha avuto un'allergia alla penicillina o alla sulfonamide, può essere a maggior rischio di sviluppare questa conseguenza. Deve interrompere CoAprovel e consultare prontamente il medico.



Idroclorotiazide, contenuta in questo medicinale, può dare dei risultati positivi all'esame antidoping.

### **Bambini e adolescenti**

CoAprovel non deve essere somministrato ai bambini e adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età)

### **Altri medicinali e CoAprovel**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Farmaci diuretici come idroclorotiazide contenuta in CoAprovel possono avere un effetto su altri medicinali. Le preparazioni che contengono litio non devono essere prese insieme a CoAprovel, se non sotto stretto controllo medico.

Il medico può ritenere necessario modificare la dose e/o prendere altre precauzioni:

Se sta assumendo un ACE inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: "Non prenda CoAprovel" e "Avvertenze e precauzioni")

### **Può avere bisogno di esami del sangue se sta usando:**

- supplementi di potassio
- sostitutivi del sale che contengono potassio
- risparmiatori di potassio o altri diuretici
- alcuni lassativi
- farmaci per il trattamento della gotta
- supplementi di vitamina D
- medicinali per controllare il battito cardiaco
- medicinali per il diabete (farmaci per uso orale come repaglinide o insulina)
- carbamazepina (un medicinale per il trattamento dell'epilessia).

È anche importante informare il medico se lei sta prendendo altri farmaci per ridurre la pressione del sangue, steroidi, farmaci per curare il cancro, farmaci per il dolore, per l'artrite o colestiramina e colestipol per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue.

### **CoAprovel con cibi e bevande**

CoAprovel può essere preso con o senza cibo.

A causa di idroclorotiazide contenuta in CoAprovel, se beve alcolici durante la terapia con questo medicinale, stando in piedi, può avere una sensazione di maggiore capogiro, soprattutto passando dalla posizione seduta a quella eretta.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

#### **Gravidanza**

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza); il medico di norma le consiglierà di interrompere l'assunzione di CoAprovel prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di CoAprovel. CoAprovel non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

#### **Allattamento**

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. CoAprovel non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che CoAprovel influenzi la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, occasionalmente, possono verificarsi vertigini o stanchezza durante il trattamento della pressione alta. Se ciò le capita, ne parli con il medico prima di guidare veicoli o usare macchinari.

**CoAprovel contiene lattosio.** Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

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

### 3. Come prendere CoAprovel

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Dosaggio**

La dose raccomandata di CoAprovel è una o due compresse al giorno. CoAprovel le sarà prescritto dal medico qualora la terapia precedente non abbia ridotto a sufficienza la sua pressione del sangue. Il medico le consiglierà come passare dal trattamento precedente a quello con CoAprovel.

#### **Modo di somministrazione**

CoAprovel è per **uso orale**. Ingerire le compresse con una quantità sufficiente di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua). Può prendere CoAprovel con o senza cibo. Deve cercare di prendere il medicinale alla stessa ora tutti giorni. È importante continuare la terapia salvo diversa indicazione del medico.

Si deve raggiungere l'effetto massimo di abbassamento della pressione del sangue dopo 6-8 settimane dall'inizio del trattamento.

#### **Se prende più CoAprovel di quanto deve**

Se accidentalmente dovesse assumere troppe compresse contatti immediatamente il medico.

#### **I bambini non devono assumere CoAprovel**

CoAprovel non deve essere dato a bambini al di sotto dei 18 anni di età. Se un bambino ingerisce delle compresse, contatti immediatamente il medico.

#### **Se dimentica di prendere CoAprovel**

Se dimentica di prendere una dose del farmaco, prosegua normalmente con la terapia. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni di questi effetti possono essere gravi e possono richiedere l'intervento del medico.

Nei pazienti in trattamento con irbesartan sono stati riportati rari casi di reazioni allergiche della pelle (eruzione cutanea, orticaria) così come gonfiore localizzato al viso, alle labbra e/o alla lingua. **Se lei ha qualcuno dei suddetti sintomi o se ha difficoltà a respirare**, smetta di prendere CoAprovel e contatti immediatamente il medico.

La frequenza degli effetti indesiderati sotto elencati è definita usando la seguente convenzione:

Comune: possono manifestarsi fino a 1 paziente su 10

Non comune: possono manifestarsi fino a 1 paziente su 100

Gli effetti indesiderati riportati negli studi clinici nei pazienti trattati con CoAprovel sono stati:

**Effetti indesiderati comuni** (possono manifestarsi fino a 1 paziente su 10)

- nausea/vomito
- disturbi urinari
- stanchezza
- vertigini (anche quando si passa da una posizione seduta o supina alla stazione eretta)
- le analisi del sangue possono mostrare aumento dei livelli di un enzima che misura la funzionalità muscolare e cardiaca (creatin chinasi) o aumento dei livelli di sostanze che misurano la funzionalità renale (azotemia, creatinina).

Informi il medico **se qualcuno di questi effetti indesiderati le causa problemi.**

**Effetti indesiderati non comuni** (possono manifestarsi fino a 1 paziente su 100)

- diarrea
- ipotensione
- debolezza
- battito cardiaco accelerato
- vampate
- gonfiore
- disfunzione sessuale (problemi nell'attività sessuale)
- le analisi del sangue possono mostrare abbassamento dei livelli di potassio e sodio nel sangue.

Informi il medico **se qualcuno di questi effetti indesiderati le causa problemi.**

### **Effetti indesiderati riportati dopo l'immissione in commercio di CoAprovel**

Dalla commercializzazione di CoAprovel sono stati riportati alcuni effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati con frequenza non nota sono: mal di testa, tinniti, tosse, disturbi del gusto, indigestione, dolori articolari e muscolari, anormalità della funzione epatica e disfunzione renale, livelli elevati di potassio nel sangue e reazioni allergiche (eruzione cutanea, orticaria, gonfiore localizzato del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola). Sono stati riportati anche casi non comuni di ittero (ingiallimento della pelle e/o del bianco degli occhi).

Come per ogni associazione di due sostanze attive gli effetti indesiderati associati con ciascuno dei componenti non possono essere esclusi.

### **Effetti indesiderati associati ad irbesartan da solo**

Oltre agli effetti indesiderati sopra elencati, sono stati riportati anche dolore toracico, gravi reazioni allergiche (shock anafilattico), diminuzione del numero di globuli rossi (anemia - i sintomi possono includere stanchezza, mal di testa, mancanza di respiro durante un'attività fisica, capogiro e aspetto pallido) e diminuzione del numero delle piastrine (cellule del sangue essenziali per la coagulazione del sangue).

Raro (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000): angioedema intestinale: un rigonfiamento intestinale che si presenta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.

### **Effetti indesiderati associati ad idroclorotiazide da solo**

Perdita dell'appetito; irritazione dello stomaco; crampi allo stomaco; stitichezza; ittero (ingiallimento della pelle e/o del bianco degli occhi); infiammazione del pancreas caratterizzata da grave dolore nella parte alta dello stomaco, spesso con nausea e vomito; disturbi del sonno; depressione; visione offuscata; mancanza di globuli bianchi, che può dar luogo a frequenti infezioni, febbre; diminuzione del numero delle piastrine (componente essenziale per la coagulazione del sangue), abbassamento del numero dei globuli rossi (anemia) caratterizzato da stanchezza, mal di testa, mancanza del respiro durante l'esercizio fisico, capogiro e aspetto pallido; disturbi renali; problemi polmonari inclusa polmonite o aumento di liquido nei polmoni; aumento della sensibilità della pelle al sole; infiammazione dei vasi sanguigni; un disturbo cutaneo caratterizzato da desquamazione della pelle su tutto il corpo; lupus eritematoso, identificato da un'eruzione cutanea che può comparire sul viso, sul collo e sul cuoio capelluto; reazioni allergiche; debolezza e spasmo muscolare; battito cardiaco alterato; abbassamento della pressione sanguigna a seguito di un cambiamento della posizione del corpo; rigonfiamento delle ghiandole salivari; elevati livelli di zucchero nel sangue; zucchero nelle urine; aumenti di alcuni tipi di grasso nel sangue; elevati livelli di acido urico nel sangue che può causare gotta.

**Molto raro** (può interessare fino a 1 persona su 10 000): sofferenza respiratoria acuta (i segni includono respiro affannoso grave, febbre, debolezza e confusione).

**Non nota** (la frequenza non può essere stabilita in base ai dati disponibili): cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma), diminuzione della vista o dolore agli occhi dovuti a un'elevata pressione (possibili segni dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di glaucoma acuto ad angolo chiuso).

È noto che gli effetti indesiderati associati a idroclorotiazide possono aumentare con dosi più alte di idroclorotiazide.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio illustrativo, si rivolga al medico o al farmacista.

Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare CoAprovel**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene CoAprovel**

- I principi attivi sono irbesartan e idroclorotiazide. Ogni compressa di CoAprovel 150 mg/12,5 mg contiene 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, carmellosio sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, ossidi di ferro rosso e giallo (E172). Vedere Paragrafo 2 "CoAprovel contiene lattosio"

#### **Descrizione dell'aspetto di CoAprovel e contenuto della confezione**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg compresse sono color pesca, biconvesse, ovali, con un cuore impresso su un lato ed il numero 2775 sull'altro lato.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg compresse sono fornite in confezioni contenenti blister da 14, 28, 56, o 98 compresse. Sono disponibili anche confezioni contenenti blister divisibili per dose unitaria da 56 x 1 compressa per uso ospedaliero.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly

Francia

**Produttore**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francia

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

Sanofi Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6616 47 50

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

**Foglio Illustrativo: informazioni per il paziente**  
**CoAprovel 300 mg/12,5 mg compresse**  
irbesartan/idroclorotiazide

**Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a prendere questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone. Infatti questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi della malattia sono uguali ai suoi.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è CoAprovel e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere CoAprovel
3. Come prendere CoAprovel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CoAprovel
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**1. Che cos'è CoAprovel e a cosa serve**

CoAprovel è un'associazione di due sostanze attive: irbesartan e idroclorotiazide.

L'irbesartan appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. L'angiotensina-II è una sostanza prodotta nell'organismo che si lega ai suoi recettori, localizzati nei vasi sanguigni, causando un restringimento di quest'ultimi. Ciò porta ad un aumento della pressione arteriosa. Irbesartan previene il legame dell'angiotensina-II con questi recettori, causando un rilassamento dei vasi sanguigni e un abbassamento della pressione arteriosa. L'idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di medicinali (cosiddetti diuretici tiazidici) che determinano una aumentata produzione di urina con conseguente abbassamento della pressione arteriosa.

I due principi attivi di CoAprovel agiscono insieme determinando un abbassamento dei valori pressori che è maggiore di quello provocato dai singoli farmaci somministrati singolarmente.

**CoAprovel è usato per trattare la pressione alta** quando il trattamento con irbesartan o idroclorotiazide da soli non ha controllato adeguatamente la sua pressione arteriosa.

**2. Cosa deve sapere prima di prendere CoAprovel**

**Non prenda CoAprovel**

- se è **allergico** a irbesartan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è **allergico** a idroclorotiazide o ad uno qualsiasi dei medicinali derivati dalla sulfonamide
- se è in stato di **gravidanza da più di 3 mesi** (è meglio evitare di prendere CoAprovel anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere paragrafo Gravidanza)
- se ha **gravi problemi al fegato o ai reni**
- se ha **difficoltà ad urinare**
- se il medico accerta che ha un **persistente elevato livello di calcio o un basso livello di potassio nel sangue**
- se **soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa** ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren

**Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere CoAprovel e se si trova in una delle seguenti condizioni:

- **vomito o diarrea eccessivi**
- se soffre di **disturbi renali** o ha avuto un **trapianto renale**
- se soffre di **disturbi cardiaci**
- se soffre di **disturbi epatici**
- se soffre di **diabete**
- se sviluppa **bassi livelli di zucchero nel sangue** (i sintomi possono includere sudorazione, debolezza, fame, vertigini, tremore, mal di testa, rossore o pallore, intorpidimento, battito cardiaco accelerato e martellante), in particolare se è in trattamento per il diabete
- se soffre di **lupus eritematoso** (anche conosciuto come lupus o LES)
- se soffre di **aldosteronismo primario** (una condizione correlata ad una elevata produzione dell'ormone aldosterone, che causa ritenzione di sodio e, in seguito, ad un aumento della pressione sanguigna)
- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:
  - un "ACE inibitore" (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete
  - aliskiren
- se ha avuto in passato il cancro della pelle o se sta sviluppando una lesione della pelle imprevista durante il trattamento. Il trattamento con idroclorotiazide, in particolare un utilizzo a lungo termine con dosi elevate, può aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma). Protegga la sua pelle dall'esposizione al sole e ai raggi UV durante l'assunzione di CoAprovel.
- se ha avuto problemi respiratori o polmonari (compresa infiammazione o presenza di liquido nei polmoni) in seguito all'assunzione di idroclorotiazide in passato. Se dopo l'assunzione di CoAprovel compare respiro affannoso o respirazione difficoltosa grave, consulti immediatamente un medico.

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Si rivolga al medico se si avvertono dolori addominali, nausea, vomito o diarrea dopo l'assunzione di CoAprovel. Il medico deciderà se proseguire il trattamento. Non interrompere l'assunzione di CoAprovel di propria iniziativa.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda CoAprovel"

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). CoAprovel non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo Gravidanza).

#### **Inoltre, informi il medico:**

- se segue **una dieta a basso contenuto di sale**
- se ha sintomi come **sete eccessiva, bocca secca, debolezza generale, sonnolenza, dolore muscolare o crampi, nausea, vomito**, o un **battito cardiaco eccessivamente veloce** che possono indicare un effetto eccessivo dell'idroclorotiazide (contenuta in CoAprovel)
- se ha notato un aumento, più veloce del normale, della **sensibilità della pelle al sole** con sintomi di scottatura solare (come arrossamento, prurito, gonfiore, eruzione cutanea)
- se deve essere sottoposto ad un **intervento chirurgico o prendere anestetici**
- se si verifica diminuzione della vista o dolore in uno o entrambi gli occhi mentre sta prendendo CoAprovel. Questi potrebbero essere sintomi dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di un aumento della pressione nell'occhio (glaucoma) e possono verificarsi in un periodo che va da qualche ora a una settimana dopo l'assunzione di CoAprovel. Se non trattati, possono portare ad una perdita permanente della vista. Se in precedenza ha avuto un'allergia alla penicillina o alla sulfonamide, può essere a maggior rischio di sviluppare questa conseguenza. Deve interrompere CoAprovel e consultare prontamente il medico.



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

### **Bambini e adolescenti**

CoAprovel non deve essere somministrato ai bambini e adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età)

### **Altri medicinali e CoAprovel**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Farmaci diuretici come l'idroclorotiazide contenuta in CoAprovel possono avere un effetto su altri medicinali. Le preparazioni che contengono il litio non devono essere prese insieme a CoAprovel, se non sotto stretto controllo medico.

Il medico può ritenere necessario modificare la dose e / o prendere altre precauzioni:

Se sta assumendo un ACE inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: "Non prenda CoAprovel" e "Avvertenze e precauzioni")

### **Può avere bisogno di esami del sangue se sta usando:**

- supplementi di potassio
- sostitutivi del sale che contengono potassio
- risparmiatori di potassio o altri diuretici
- alcuni lassativi
- farmaci per il trattamento della gotta
- supplementi di vitamina D
- medicinali per controllare il battito cardiaco
- medicinali per il diabete (farmaci per uso orale come repaglinide o insulina)
- carbamazepina (un medicinale per il trattamento dell'epilessia).

È anche importante informare il medico se lei sta prendendo altri farmaci per ridurre la pressione del sangue, steroidi, farmaci per curare il cancro, farmaci per il dolore, per l'artrite o colestiramina e colestipol per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue.

### **CoAprovel con cibi e bevande**

CoAprovel può essere preso con o senza cibo.

A causa dell'idroclorotiazide contenuta in CoAprovel, se beve alcolici durante la terapia con questo medicinale, stando in piedi, può avere una sensazione di maggiore capogiro, soprattutto passando dalla posizione seduta a quella eretta.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

#### **Gravidanza**

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza); il medico di norma le consiglierà di interrompere l'assunzione di CoAprovel prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di CoAprovel. CoAprovel non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

#### **Allattamento**

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. CoAprovel non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che CoAprovel influenzi la capacità di guidare autoveicoli o di usare macchinari. Tuttavia, occasionalmente, vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento della pressione alta. Se ciò le capita, ne parli con il medico prima di guidare veicoli o usare macchinari.

**CoAprovel contiene lattosio.** Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

**CoAprovel contiene sodio.** Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

## **3. Come prendere CoAprovel**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Dosaggio**

La dose raccomandata di CoAprovel è una compressa al giorno. CoAprovel le sarà prescritto dal suo medico qualora la terapia precedente non abbia ridotto a sufficienza la sua pressione del sangue. Il medico le consiglierà come passare dal trattamento precedente a quello con CoAprovel.

### **Modo di somministrazione**

CoAprovel è per **uso orale**. Ingerire le compresse con una quantità sufficiente di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua). Può prendere CoAprovel con o senza cibo. Deve cercare di prendere il medicinale alla stessa ora tutti giorni. È importante continuare la terapia salvo diversa indicazione del medico.

Si deve raggiungere l'effetto massimo di abbassamento della pressione del sangue dopo 6-8 settimane dall'inizio del trattamento.

### **Se prende più CoAprovel di quanto deve**

Se accidentalmente dovesse assumere troppe compresse contatti immediatamente il medico.

### **I bambini non devono assumere CoAprovel**

CoAprovel non deve essere dato a bambini al di sotto dei 18 anni di età. Se un bambino ingerisce delle compresse, contatti immediatamente il medico.

### **Se dimentica di prendere CoAprovel**

Se dimentica di prendere una dose del farmaco, prosegua normalmente con la terapia. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni di questi effetti possono essere gravi e possono richiedere l'intervento del medico.

Nei pazienti in trattamento con irbesartan sono stati riportati rari casi di reazioni allergiche della pelle (rash, orticaria) così come gonfiore localizzato al viso, alle labbra e/o alla lingua. **Se lei ha qualcuno dei suddetti sintomi o se ha difficoltà a respirare**, smetta di prendere CoAprovel e contatti immediatamente il medico.

La frequenza degli effetti indesiderati sotto elencati è definita usando la seguente convenzione:

Comune: possono manifestarsi fino a 1 paziente su 10  
Non comune: possono manifestarsi fino a 1 paziente su 100

Gli effetti indesiderati riportati negli studi clinici nei pazienti trattati con CoAprovel sono stati:

**Effetti indesiderati comuni** (possono manifestarsi fino a 1 paziente su 10)

- nausea/vomito
- disturbi urinari
- affaticamento
- vertigini (anche quando si passa da una posizione seduta o supina alla stazione eretta)
- le analisi del sangue possono mostrare aumento dei livelli di un enzima che misura la funzionalità muscolare e cardiaca (creatin chinasi) o aumento dei livelli di sostanze che misurano la funzionalità renale (azotemia, creatinina).

Informi il medico **se qualcuno di questi effetti indesiderati le causa problemi.**

**Effetti indesiderati non comuni** (possono manifestarsi fino a 1 paziente su 100)

- diarrea
- ipotensione
- debolezza
- battito cardiaco accelerato
- vampate
- gonfiore
- disfunzione sessuale (problemi nell'attività sessuale)
- le analisi del sangue possono mostrare abbassamento dei livelli di potassio e sodio nel sangue.

Informi il medico **se qualcuno di questi effetti indesiderati le causa problemi.**

**Effetti indesiderati riportati dopo l'immissione in commercio di CoAprovel**

Dalla commercializzazione di CoAprovel sono stati riportati alcuni effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati con frequenza non nota sono: mal di testa, tinniti, tosse, disturbi del gusto, indigestione, dolori articolari e muscolari, anomalie della funzione epatica e disfunzione renale, livelli elevati di potassio nel sangue e reazioni allergiche (rash, orticaria, gonfiore localizzato del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola). Sono stati riportati anche casi non comuni di ittero (ingiallimento della pelle e/o del bianco degli occhi).

Come per ogni associazione di due sostanze attive gli effetti indesiderati associati con ciascuno dei componenti non possono essere esclusi.

**Effetti indesiderati associati ad irbesartan da solo**

Oltre agli effetti indesiderati sopra elencati, sono stati riportati anche dolore toracico, gravi reazioni allergiche (shock anafilattico), diminuzione del numero di globuli rossi (anemia - i sintomi possono includere stanchezza, mal di testa, mancanza di respiro durante un'attività fisica, capogiro e aspetto pallido) e diminuzione del numero delle piastrine (cellule del sangue essenziali per la coagulazione del sangue).

Raro (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000): angioedema intestinale: un rigonfiamento intestinale che si presenta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.

**Effetti indesiderati associati ad idroclorotiazide da solo**

Perdita dell'appetito; irritazione dello stomaco; crampi allo stomaco; costipazione; ittero (ingiallimento della pelle e/o del bianco degli occhi); infiammazione del pancreas caratterizzata da grave dolore nella parte alta dello stomaco, spesso con nausea e vomito; disturbi del sonno; depressione; visione offuscata; mancanza di globuli bianchi, che può dar luogo a frequenti infezioni, febbre; diminuzione del numero delle piastrine (componente essenziale per la coagulazione del sangue), abbassamento del numero dei globuli rossi (anemia) caratterizzato da stanchezza, cefalea, mancanza del respiro durante l'esercizio fisico, capogiro e aspetto pallido; disturbi renali; problemi polmonari inclusa polmonite o aumento di liquido nei polmoni; aumento della sensibilità della pelle al sole; infiammazione dei vasi sanguigni; un disturbo cutaneo caratterizzato da desquamazione della pelle su tutto il corpo; lupus eritematoso, identificato da un rash che può comparire sul viso, sul collo e sul cuoio capelluto; reazioni allergiche; debolezza e spasmo muscolare; battito cardiaco alterato; abbassamento della

pressione sanguigna a seguito di un cambiamento della posizione del corpo; rigonfiamento delle ghiandole salivari; elevati livelli di zucchero nel sangue; zucchero nelle urine; aumenti di alcuni tipi di grasso nel sangue; elevati livelli di acido urico nel sangue che può causare gotta.

**Molto raro** (può interessare fino a 1 persona su 10 000): sofferenza respiratoria acuta (i segni includono respiro affannoso grave, febbre, debolezza e confusione).

**Non nota** (la frequenza non può essere stabilita in base ai dati disponibili): cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma), diminuzione della vista o dolore agli occhi dovuti a un'elevata pressione (possibili segni dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di glaucoma acuto ad angolo chiuso).

E' noto che gli effetti indesiderati associati all'idroclorotiazide possono aumentare con dosi più alte di idroclorotiazide.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio illustrativo, si rivolga al medico o al farmacista.

Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare CoAprovel**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene CoAprovel**

- I principi attivi sono irbesartan e idroclorotiazide. Ogni compressa di CoAprovel 300 mg/12,5 mg contiene 300 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, carmellosio sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, ossidi di ferro rosso e giallo (E172). Vedere paragrafo 2" CoAprovel contiene lattosio"

### **Descrizione dell'aspetto di CoAprovel e contenuto della confezione**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg compresse sono color pesca, biconvesse, ovali, con un cuore impresso su un lato ed il numero 2776 sull'altro lato.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg compresse sono fornite in confezioni contenenti blister da 14, 28, 56, o 98 compresse. Sono disponibili anche confezioni contenenti blister divisibili per dose unitaria da 56 x 1 compressa per uso ospedaliero.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

**Produttore**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francia

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**Polska**

Sanofi Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd.T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6616 47 50

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

**Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**  
**CoAprovel 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film**  
irbesartan/idroclorotiazide

**Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone. Infatti questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi della malattia sono uguali ai suoi.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è CoAprovel e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere CoAprovel
3. Come prendere CoAprovel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CoAprovel
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**1. Che cos'è CoAprovel e a cosa serve**

CoAprovel è un'associazione di due sostanze attive: irbesartan e idroclorotiazide.

L'irbesartan appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. L'angiotensina-II è una sostanza prodotta nell'organismo che si lega ai suoi recettori, localizzati nei vasi sanguigni, causando un restringimento di quest'ultimi. Ciò porta ad un aumento della pressione arteriosa. Irbesartan previene il legame dell'angiotensina-II con questi recettori, causando un rilassamento dei vasi sanguigni e un abbassamento della pressione arteriosa. L'idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di medicinali (cosiddetti diuretici tiazidici) che determinano una aumentata produzione di urina con conseguente abbassamento della pressione arteriosa.

I due principi attivi di CoAprovel agiscono insieme determinando un abbassamento dei valori pressori che è maggiore di quello provocato dai singoli farmaci somministrati singolarmente.

**CoAprovel è usato per trattare la pressione alta** quando il trattamento con irbesartan o idroclorotiazide da soli non ha controllato adeguatamente la sua pressione arteriosa.

**2. Cosa deve sapere prima di prendere CoAprovel**

**Non prenda CoAprovel**

- se è **allergico** a irbesartan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è **allergico** a idroclorotiazide o ad uno qualsiasi dei medicinali derivati dalla sulfonamide
- se è in stato di **gravidanza da più di 3 mesi** (è meglio evitare di prendere CoAprovel anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere paragrafo Gravidanza)
- se ha **gravi problemi al fegato o ai reni**
- se ha **difficoltà ad urinare**
- se il medico accerta che ha un **persistente elevato livello di calcio o un basso livello di potassio nel sangue**
- se **soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa** ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren.

**Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere CoAprovel e **se si trova in una delle seguenti condizioni:**

- **vomito o diarrea eccessivi**
- se soffre di **disturbi renali** o ha avuto un **trapianto renale**
- se soffre di **disturbi cardiaci**
- se soffre di **disturbi epatici**
- se soffre di **diabete**
- se sviluppa **bassi livelli di zucchero nel sangue** (i sintomi possono includere sudorazione, debolezza, fame, vertigini, tremore, mal di testa, rossore o pallore, intorpidimento, battito cardiaco accelerato e martellante), in particolare se è in trattamento per il diabete
- se soffre di **lupus eritematoso** (anche conosciuto come lupus o LES)
- se soffre di **aldosteronismo primario** (una condizione correlata ad una elevata produzione dell'ormone aldosterone, che causa ritenzione di sodio e, in seguito, ad un aumento della pressione sanguigna)
- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:
  - un "ACE inibitore" (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete
  - aliskiren
- se ha avuto in passato il cancro della pelle o se sta sviluppando una lesione della pelle imprevista durante il trattamento. Il trattamento con idroclorotiazide, in particolare un utilizzo a lungo termine con dosi elevate, può aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma). Protegga la sua pelle dall'esposizione al sole e ai raggi UV durante l'assunzione di CoAprovel.
- se ha avuto problemi respiratori o polmonari (compresa infiammazione o presenza di liquido nei polmoni) in seguito all'assunzione di idroclorotiazide in passato. Se dopo l'assunzione di CoAprovel compare respiro affannoso o respirazione difficoltosa grave, consulti immediatamente un medico.

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Si rivolga al medico se si avvertono dolori addominali, nausea, vomito o diarrea dopo l'assunzione di CoAprovel. Il medico deciderà se proseguire il trattamento. Non interrompere l'assunzione di CoAprovel di propria iniziativa.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda CoAprovel"

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). CoAprovel non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo "Gravidanza").

#### **Inoltre, informi il medico:**

- se segue **una dieta a basso contenuto di sale**
- se ha sintomi come **sete eccessiva, bocca secca, debolezza generale, sonnolenza, dolore muscolare o crampi, nausea, vomito**, o un **battito cardiaco eccessivamente veloce** che possono indicare un effetto eccessivo dell'idroclorotiazide (contenuta in CoAprovel)
- se ha notato un aumento, più veloce del normale, della **sensibilità della pelle al sole** con sintomi di scottatura solare (come arrossamento, prurito, gonfiore, eruzione cutanea)
- se deve essere sottoposto ad un **intervento chirurgico o prendere anestetici**
- se si verifica diminuzione della vista o dolore in uno o entrambi gli occhi mentre sta prendendo CoAprovel. Questi potrebbero essere sintomi dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di un aumento della pressione nell'occhio (glaucoma) e possono verificarsi in un periodo che va da qualche ora a una settimana dopo l'assunzione di CoAprovel. Se non trattati, possono portare ad una perdita permanente della vista. Se in precedenza ha avuto un'allergia alla penicillina o alla sulfonamide, può essere a maggior rischio di sviluppare questa conseguenza. Deve interrompere CoAprovel e consultare prontamente il medico.



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

### **Bambini e adolescenti**

CoAprovel non deve essere somministrato ai bambini e adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età)

### **Altri medicinali e CoAprovel**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Farmaci diuretici come l'idroclorotiazide contenuta in CoAprovel possono avere un effetto su altri medicinali. Le preparazioni che contengono il litio non devono essere prese insieme a CoAprovel, se non sotto stretto controllo medico.

Il medico può ritenere necessario modificare la dose e / o prendere altre precauzioni:

Se sta assumendo un ACE inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: "Non prenda CoAprovel" e "Avvertenze e precauzioni")

### **Può avere bisogno di esami del sangue se sta usando:**

- supplementi di potassio
- sostitutivi del sale che contengono potassio
- risparmiatori di potassio o altri diuretici
- alcuni lassativi
- farmaci per il trattamento della gotta
- supplementi di vitamina D
- medicinali per controllare il battito cardiaco
- medicinali per il diabete (farmaci per uso orale come repaglinide o insulina)
- carbamazepina (un medicinale per il trattamento dell'epilessia).

È anche importante informare il medico se lei sta prendendo altri farmaci per ridurre la pressione del sangue, steroidi, farmaci per curare il cancro, farmaci per il dolore, per l'artrite o colestiramina e colestipol per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue.

### **CoAprovel con cibi e bevande**

CoAprovel può essere preso con o senza cibo.

A causa dell'idroclorotiazide contenuta in CoAprovel, se beve alcolici durante la terapia con questo medicinale, stando in piedi, può avere una sensazione di maggiore capogiro, soprattutto passando dalla posizione seduta a quella eretta.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

#### **Gravidanza**

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza); il medico di norma le consiglierà di interrompere l'assunzione di CoAprovel prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di CoAprovel. CoAprovel non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

#### **Allattamento**

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. CoAprovel non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che CoAprovel influenzi la capacità di guidare autoveicoli o di usare macchinari. Tuttavia, occasionalmente, vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento della pressione alta. Se ciò le capita, ne parli con il medico prima di guidare veicoli o usare macchinari.

**CoAprovel contiene lattosio.** Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

**CoAprovel contiene sodio.** Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

### **3. Come prendere CoAprovel**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Dosaggio**

La dose raccomandata di CoAprovel è una o due compresse al giorno. CoAprovel le sarà prescritto dal medico qualora la terapia precedente non abbia ridotto a sufficienza la sua pressione del sangue. Il medico le consiglierà come passare dal trattamento precedente a quello con CoAprovel.

#### **Modo di somministrazione**

CoAprovel è per **uso orale**. Ingerire le compresse con una quantità sufficiente di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua). Può prendere CoAprovel con o senza cibo. Deve cercare di prendere il medicinale alla stessa ora tutti giorni. È importante continuare la terapia salvo diversa indicazione del medico.

Si deve raggiungere l'effetto massimo di abbassamento della pressione del sangue dopo 6-8 settimane dall'inizio del trattamento.

#### **Se prende più CoAprovel di quanto deve**

Se accidentalmente dovesse assumere troppe compresse contatti immediatamente il medico.

#### **I bambini non devono assumere CoAprovel**

CoAprovel non deve essere dato a bambini al di sotto dei 18 anni di età. Se un bambino ingerisce delle compresse, contatti immediatamente il medico.

#### **Se dimentica di prendere CoAprovel**

Se dimentica di prendere una dose del farmaco, prosegua normalmente con la terapia. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni di questi effetti possono essere gravi e possono richiedere l'intervento del medico.

Nei pazienti in trattamento con irbesartan sono stati riportati rari casi di reazioni allergiche della pelle (rash, orticaria) così come gonfiore localizzato al viso, alle labbra e/o alla lingua. **Se lei ha qualcuno dei suddetti sintomi o se ha difficoltà a respirare**, smetta di prendere CoAprovel e contatti immediatamente il medico.

La frequenza degli effetti indesiderati sotto elencati è definita usando la seguente convenzione:

Comune: possono manifestarsi fino a 1 paziente su 10

Non comune: possono manifestarsi fino a 1 paziente su 100

Gli effetti indesiderati riportati negli studi clinici nei pazienti trattati con CoAprovel sono stati:

**Effetti indesiderati comuni** (possono manifestarsi fino a 1 paziente su 10)

- nausea/vomito
- disturbi urinari
- affaticamento
- vertigini (anche quando si passa da una posizione seduta o supina alla stazione eretta)
- le analisi del sangue possono mostrare aumento dei livelli di un enzima che misura la funzionalità muscolare e cardiaca (creatin chinasi) o aumento dei livelli di sostanze che misurano la funzionalità renale (azotemia, creatinina).

Informi il medico **se qualcuno di questi effetti indesiderati le causa problemi.**

**Effetti indesiderati non comuni** (possono manifestarsi fino a 1 paziente su 100)

- diarrea
- ipotensione
- debolezza
- battito cardiaco accelerato
- vampate
- gonfiore
- disfunzione sessuale (problemi nell'attività sessuale)
- le analisi del sangue possono mostrare abbassamento dei livelli di potassio e sodio nel sangue.

Informi il medico **se qualcuno di questi effetti indesiderati le causa problemi.**

**Effetti indesiderati riportati dopo l'immissione in commercio di CoAprovel**

Dalla commercializzazione di CoAprovel sono stati riportati alcuni effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati con frequenza non nota sono: mal di testa, tinniti, tosse, disturbi del gusto, indigestione, dolori articolari e muscolari, anomalie della funzione epatica e disfunzione renale, livelli elevati di potassio nel sangue e reazioni allergiche (rash, orticaria, gonfiore localizzato del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola). Sono stati riportati anche casi non comuni di ittero (ingiallimento della pelle e/o del bianco degli occhi).

Come per ogni associazione di due sostanze attive gli effetti indesiderati associati con ciascuno dei componenti non possono essere esclusi.

**Effetti indesiderati associati ad irbesartan da solo**

Oltre agli effetti indesiderati sopra elencati, sono stati riportati anche dolore toracico, gravi reazioni allergiche (shock anafilattico), diminuzione del numero di globuli rossi (anemia - i sintomi possono includere stanchezza, mal di testa, mancanza di respiro durante un'attività fisica, capogiro e aspetto pallido) e diminuzione del numero delle piastrine (cellule del sangue essenziali per la coagulazione del sangue).

Raro (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000): angioedema intestinale: un rigonfiamento intestinale che si presenta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.

**Effetti indesiderati associati ad idroclorotiazide da solo**

Perdita dell'appetito; irritazione dello stomaco; crampi allo stomaco; costipazione; ittero (ingiallimento della pelle e/o del bianco degli occhi); infiammazione del pancreas caratterizzata da grave dolore nella parte alta dello stomaco, spesso con nausea e vomito; disturbi del sonno; depressione; visione offuscata; mancanza di globuli bianchi, che può dar luogo a frequenti infezioni, febbre; diminuzione del numero delle piastrine (componente essenziale per la coagulazione del sangue), abbassamento del numero dei globuli rossi (anemia) caratterizzato da stanchezza, cefalea, mancanza del respiro durante l'esercizio fisico, capogiro e aspetto pallido; disturbi renali; problemi polmonari inclusa polmonite o aumento di liquido nei polmoni; aumento della sensibilità della pelle al sole; infiammazione dei vasi sanguigni; un disturbo cutaneo caratterizzato da desquamazione della pelle su tutto il corpo; lupus eritematoso, identificato da un rash che può comparire sul viso, sul collo e sul cuoio capelluto; reazioni allergiche; debolezza e spasmo muscolare; battito cardiaco alterato; abbassamento della pressione sanguigna a seguito di un cambiamento della posizione del corpo; rigonfiamento delle ghiandole salivari; elevati livelli di zucchero nel sangue; zucchero nelle urine; aumenti di alcuni tipi di grasso nel sangue; elevati livelli di acido urico nel sangue che può causare gotta.

**Molto raro** (può interessare fino a 1 persona su 10 000): sofferenza respiratoria acuta (i segni includono respiro affannoso grave, febbre, debolezza e confusione).

**Non nota** (la frequenza non può essere stabilita in base ai dati disponibili): cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma), diminuzione della vista o dolore agli occhi dovuti a un'elevata pressione (possibili segni dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di glaucoma acuto ad angolo chiuso).

E' noto che gli effetti indesiderati associati all'idroclorotiazide possono aumentare con dosi più alte di idroclorotiazide.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio illustrativo, si rivolga al medico o al farmacista.

Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare CoAprovel**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene CoAprovel**

- I principi attivi sono irbesartan e idroclorotiazide. Ogni compressa rivestita con film di CoAprovel 150 mg/12,5 mg contiene 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
- Gli altri componenti sono: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, carmellosio sodico reticolato, ipromelloso, biossido di silicio, magnesio stearato, biossido di titanio, macrogol 3000, ossidi di ferro rosso e giallo, cera carnauba. Vedere paragrafo 2 “ CoAprovel contiene lattosio”.

#### **Descrizione dell'aspetto di CoAprovel e contenuto della confezione**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film sono color pesca, biconvesse, ovali, con un cuore impresso su un lato ed il numero 2875 sull'altro lato.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film sono fornite in confezioni contenenti blister da 14, 28, 30, 56, 84, 90 o 98 compresse rivestite con film. Sono disponibili anche confezioni contenenti blister divisibili per dose unitaria da 56 x 1 compressa rivestita con film per uso ospedaliero.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

**Produttore**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francia

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Francia

Sanofi-Aventis, S.A.  
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09  
17404 Riells i Viabrea (Girona)  
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**Polska**

Sanofi Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd.T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6616 47 50

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali : <http://www.ema.europa.eu>.

**Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**  
**CoAprovel 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film**  
irbesartan/idroclorotiazide

**Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone. Infatti questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi della malattia sono uguali ai suoi.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è CoAprovel e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere CoAprovel
3. Come prendere CoAprovel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CoAprovel
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**1. Che cos'è CoAprovel e a cosa serve**

CoAprovel è un'associazione di due sostanze attive: irbesartan e idroclorotiazide.

L'irbesartan appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. L'angiotensina-II è una sostanza prodotta nell'organismo che si lega ai suoi recettori, localizzati nei vasi sanguigni, causando un restringimento di quest'ultimi. Ciò porta ad un aumento della pressione arteriosa. Irbesartan previene il legame dell'angiotensina-II con questi recettori, causando un rilassamento dei vasi sanguigni e un abbassamento della pressione arteriosa. L'idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di medicinali (cosiddetti diuretici tiazidici) che determinano una aumentata produzione di urina con conseguente abbassamento della pressione arteriosa.

I due principi attivi di CoAprovel agiscono insieme determinando un abbassamento dei valori pressori che è maggiore di quello provocato dai singoli farmaci somministrati singolarmente.

**CoAprovel è usato per trattare la pressione alta** quando il trattamento con irbesartan o idroclorotiazide da soli non ha controllato adeguatamente la sua pressione arteriosa.

**2. Cosa deve sapere prima di prendere CoAprovel**

**Non prenda CoAprovel**

- se è **allergico** a irbesartan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è **allergico** a idroclorotiazide o ad uno qualsiasi dei medicinali derivati dalla sulfonamide
- se è in stato di **gravidanza da più di 3 mesi** (è meglio evitare di prendere CoAprovel anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere paragrafo Gravidanza)
- se ha **gravi problemi al fegato o ai reni**
- se ha **difficoltà ad urinare**
- se il medico accerta che ha un **persistente elevato livello di calcio o un basso livello di potassio nel sangue**
- se **soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa** ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren

**Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere CoAprovel e se si trova in una delle seguenti condizioni:

- **vomito o diarrea eccessivi**
- se soffre di **disturbi renali** o ha avuto un **trapianto renale**
- se soffre di **disturbi cardiaci**
- se soffre di **disturbi epatici**
- se soffre di **diabete**
- se sviluppa **bassi livelli di zucchero nel sangue** (i sintomi possono includere sudorazione, debolezza, fame, vertigini, tremore, mal di testa, rossore o pallore, intorpidimento, battito cardiaco accelerato e martellante), in particolare se è in trattamento per il diabete
- se soffre di **lupus eritematoso** (anche conosciuto come lupus o LES)
- se soffre di **aldosteronismo primario** (una condizione correlata ad una elevata produzione dell'ormone aldosterone, che causa ritenzione di sodio e, in seguito, ad un aumento della pressione sanguigna)
- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:
  - un "ACE inibitore" (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete
  - aliskiren
- se ha avuto in passato il cancro della pelle o se sta sviluppando una lesione della pelle imprevista durante il trattamento. Il trattamento con idroclorotiazide, in particolare un utilizzo a lungo termine con dosi elevate, può aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma). Protegga la sua pelle dall'esposizione al sole e ai raggi UV durante l'assunzione di CoAprovel.
- se ha avuto problemi respiratori o polmonari (compresa infiammazione o presenza di liquido nei polmoni) in seguito all'assunzione di idroclorotiazide in passato. Se dopo l'assunzione di CoAprovel compare respiro affannoso o respirazione difficoltosa grave, consulti immediatamente un medico.

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Si rivolga al medico se si avvertono dolori addominali, nausea, vomito o diarrea dopo l'assunzione di CoAprovel. Il medico deciderà se proseguire il trattamento. Non interrompere l'assunzione di CoAprovel di propria iniziativa.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda CoAprovel"

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). CoAprovel non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo "Gravidanza").

#### **Inoltre, informi il medico:**

- se segue **una dieta a basso contenuto di sale**
- se ha sintomi come **sete eccessiva, bocca secca, debolezza generale, sonnolenza, dolore muscolare o crampi, nausea, vomito**, o un **battito cardiaco eccessivamente veloce** che possono indicare un effetto eccessivo dell'idroclorotiazide (contenuta in CoAprovel)
- se ha notato un aumento, più veloce del normale, della **sensibilità della pelle al sole** con sintomi di scottatura solare (come arrossamento, prurito, gonfiore, eruzione cutanea)
- se deve essere sottoposto ad un **intervento chirurgico o prendere anestetici**
- se si verifica diminuzione della vista o dolore in uno o entrambi gli occhi mentre sta prendendo CoAprovel. Questi potrebbero essere sintomi dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di un aumento della pressione nell'occhio (glaucoma) e possono verificarsi in un periodo che va da qualche ora a una settimana dopo l'assunzione di CoAprovel. Se non trattati, possono portare ad una perdita permanente della vista. Se in precedenza ha avuto un'allergia alla penicillina o alla sulfonamide, può essere a maggior rischio di sviluppare questa conseguenza. Deve interrompere CoAprovel e consultare prontamente il medico.

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



### **Bambini e adolescenti**

CoAprovel non deve essere somministrato ai bambini e adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età)

### **Altri medicinali e CoAprovel**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Farmaci diuretici come l'idroclorotiazide contenuta in CoAprovel possono avere un effetto su altri medicinali. Le preparazioni che contengono il litio non devono essere prese insieme a CoAprovel, se non sotto stretto controllo medico.

Il medico può ritenere necessario modificare la dose e / o prendere altre precauzioni:

Se sta assumendo un ACE inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: "Non prenda CoAprovel" e "Avvertenze e precauzioni")

### **Può avere bisogno di esami del sangue se sta usando:**

- supplementi di potassio
- sostitutivi del sale che contengono potassio
- risparmiatori di potassio o altri diuretici
- alcuni lassativi
- farmaci per il trattamento della gotta
- supplementi di vitamina D
- medicinali per controllare il battito cardiaco
- medicinali per il diabete (farmaci per uso orale come repaglinide o insulina)
- carbamazepina (un medicinale per il trattamento dell'epilessia).

È anche importante informare il medico se lei sta prendendo altri farmaci per ridurre la pressione del sangue, steroidi, farmaci per curare il cancro, farmaci per il dolore, per l'artrite o colestiramina e colestipol per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue.

### **CoAprovel con cibi e bevande**

CoAprovel può essere preso con o senza cibo.

A causa dell'idroclorotiazide contenuta in CoAprovel, se beve alcolici durante la terapia con questo medicinale, stando in piedi, può avere una sensazione di maggiore capogiro, soprattutto passando dalla posizione seduta a quella eretta.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

#### **Gravidanza**

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza); il medico di norma le consiglierà di interrompere l'assunzione di CoAprovel prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di CoAprovel. CoAprovel non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

#### **Allattamento**

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. CoAprovel non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che CoAprovel influenzi la capacità di guidare autoveicoli o di usare macchinari. Tuttavia, occasionalmente, vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento della pressione alta. Se ciò le capita, ne parli con il medico prima di guidare veicoli o usare macchinari.

**CoAprovel contiene lattosio.** Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

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

### **3. Come prendere CoAprovel**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Dosaggio**

La dose raccomandata di CoAprovel è una compressa al giorno. CoAprovel le sarà prescritto dal suo medico qualora la terapia precedente non abbia ridotto a sufficienza la sua pressione del sangue. Il medico le consiglierà come passare dal trattamento precedente a quello con CoAprovel.

#### **Modo di somministrazione**

CoAprovel è per **uso orale**. Ingerire le compresse con una quantità sufficiente di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua). Può prendere CoAprovel con o senza cibo. Deve cercare di prendere il medicinale alla stessa ora tutti giorni. È importante continuare la terapia salvo diversa indicazione del medico.

Si deve raggiungere l'effetto massimo di abbassamento della pressione del sangue dopo 6-8 settimane dall'inizio del trattamento.

#### **Se prende più CoAprovel di quanto deve**

Se accidentalmente dovesse assumere troppe compresse contatti immediatamente il medico.

#### **I bambini non devono assumere CoAprovel**

CoAprovel non deve essere dato a bambini al di sotto dei 18 anni di età. Se un bambino ingerisce delle compresse, contatti immediatamente il medico.

#### **Se dimentica di prendere CoAprovel**

Se dimentica di prendere una dose del farmaco, prosegua normalmente con la terapia. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni di questi effetti possono essere gravi e possono richiedere l'intervento del medico.

Nei pazienti in trattamento con irbesartan sono stati riportati rari casi di reazioni allergiche della pelle (rash, orticaria) così come gonfiore localizzato al viso, alle labbra e/o alla lingua. **Se lei ha qualcuno dei suddetti sintomi o se ha difficoltà a respirare**, smetta di prendere CoAprovel e contatti immediatamente il medico.

La frequenza degli effetti indesiderati sotto elencati è definita usando la seguente convenzione:

Comune: possono manifestarsi fino a 1 paziente su 10

Non comune: possono manifestarsi fino a 1 paziente su 100

Gli effetti indesiderati riportati negli studi clinici nei pazienti trattati con CoAprovel sono stati:

**Effetti indesiderati comuni** (possono manifestarsi fino a 1 paziente su 10)

- nausea/vomito
- disturbi urinari
- affaticamento
- vertigini (anche quando si passa da una posizione seduta o supina alla stazione eretta)
- le analisi del sangue possono mostrare aumento dei livelli di un enzima che misura la funzionalità muscolare e cardiaca (creatin chinasi) o aumento dei livelli di sostanze che misurano la funzionalità renale (azotemia, creatinina).

Informi il medico **se qualcuno di questi effetti indesiderati le causa problemi.**

**Effetti indesiderati non comuni** (possono manifestarsi fino a 1 paziente su 100)

- diarrea
- ipotensione
- debolezza
- battito cardiaco accelerato
- vampate
- gonfiore
- disfunzione sessuale (problemi nell'attività sessuale)
- le analisi del sangue possono mostrare abbassamento dei livelli di potassio e sodio nel sangue.

Informi il medico **se qualcuno di questi effetti indesiderati le causa problemi.**

**Effetti indesiderati riportati dopo l'immissione in commercio di CoAprovel**

Dalla commercializzazione di CoAprovel sono stati riportati alcuni effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati con frequenza non nota sono: mal di testa, tinniti, tosse, disturbi del gusto, indigestione, dolori articolari e muscolari, anormalità della funzione epatica e disfunzione renale, livelli elevati di potassio nel sangue e reazioni allergiche (rash, orticaria, gonfiore localizzato del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola). Sono stati riportati anche casi non comuni di ittero (ingiallimento della pelle e/o del bianco degli occhi).

Come per ogni associazione di due sostanze attive gli effetti indesiderati associati con ciascuno dei componenti non possono essere esclusi.

**Effetti indesiderati associati ad irbesartan da solo**

Oltre agli effetti indesiderati sopra elencati, sono stati riportati anche dolore toracico, gravi reazioni allergiche (shock anafilattico), diminuzione del numero di globuli rossi (anemia - i sintomi possono includere stanchezza, mal di testa, mancanza di respiro durante un'attività fisica, capogiro e aspetto pallido) e diminuzione del numero delle piastrine (cellule del sangue essenziali per la coagulazione del sangue).

Raro (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000): angioedema intestinale: un rigonfiamento intestinale che si presenta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.

**Effetti indesiderati associati ad idroclorotiazide da solo**

Perdita dell'appetito; irritazione dello stomaco; crampi allo stomaco; costipazione; ittero (ingiallimento della pelle e/o del bianco degli occhi); infiammazione del pancreas caratterizzata da grave dolore nella parte alta dello stomaco, spesso con nausea e vomito; disturbi del sonno; depressione; visione offuscata; mancanza di globuli bianchi, che può dar luogo a frequenti infezioni, febbre; diminuzione del numero delle piastrine (componente essenziale per la coagulazione del sangue), abbassamento del numero dei globuli rossi (anemia) caratterizzato da stanchezza, cefalea, mancanza del respiro durante l'esercizio fisico, capogiro e aspetto pallido; disturbi renali; problemi polmonari inclusa polmonite o aumento di liquido nei polmoni; aumento della sensibilità della pelle al sole; infiammazione dei vasi sanguigni; un disturbo cutaneo caratterizzato da desquamazione della pelle su tutto il corpo; lupus eritematoso, identificato da un rash che può comparire sul viso, sul collo e sul cuoio capelluto; reazioni allergiche; debolezza e spasmo muscolare; battito cardiaco alterato; abbassamento della pressione sanguigna a seguito di un cambiamento della posizione del corpo; rigonfiamento delle ghiandole salivari; elevati livelli di zucchero nel sangue; zucchero nelle urine; aumenti di alcuni tipi di grasso nel sangue; elevati livelli di acido urico nel sangue che può causare gotta.

**Molto raro** (può interessare fino a 1 persona su 10 000): sofferenza respiratoria acuta (i segni includono respiro affannoso grave, febbre, debolezza e confusione).

**Non nota** (la frequenza non può essere stabilita in base ai dati disponibili): cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma), diminuzione della vista o dolore agli occhi dovuti a un'elevata pressione (possibili segni dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di glaucoma acuto ad angolo chiuso).

E' noto che gli effetti indesiderati associati all'idroclorotiazide possono aumentare con dosi più alte di idroclorotiazide.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio illustrativo, si rivolga al medico o al farmacista.

Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare CoAprovel**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene CoAprovel**

- I principi attivi sono irbesartan e idroclorotiazide. Ogni compressa rivestita con film di CoAprovel 300 mg/12,5 mg contiene 300 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
- Gli altri componenti sono: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, carmellosio sodico reticolato, ipromelloso, biossido di silicio, magnesio stearato, biossido di titanio, macrogol 3000, ossidi di ferro rosso e giallo, cera carnauba. Vedere paragrafo 2 “ CoAprovel contiene lattosio”.

#### **Descrizione dell'aspetto di CoAprovel e contenuto della confezione**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film sono color pesca, biconvesse, ovali, con un cuore impresso su un lato ed il numero 2876 sull'altro lato.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film sono fornite in confezioni contenenti blister da 14, 28, 30, 56, 84, 90 o 98 compresse rivestite con film. Sono disponibili anche confezioni contenenti blister divisibili per dose unitaria da 56 x 1 compressa rivestita con film per uso ospedaliero.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

**Produttore**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francia

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Francia

Sanofi-Aventis, S.A.  
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09  
17404 Riells i Viabrea (Girona)  
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**Polska**

Sanofi Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd.T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6616 47 50

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali : <http://www.ema.europa.eu>.

**Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**  
**CoAprovel 300 mg/25 mg compresse rivestite con film**  
irbesartan/idroclorotiazide

**Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a prendere questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone. Infatti questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi della malattia sono uguali ai suoi.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è CoAprovel e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere CoAprovel
3. Come prendere CoAprovel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CoAprovel
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**1. Che cos'è CoAprovel e a cosa serve**

CoAprovel è un'associazione di due sostanze attive: irbesartan e idroclorotiazide.

L'irbesartan appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. L'angiotensina-II è una sostanza prodotta nell'organismo che si lega ai suoi recettori, localizzati nei vasi sanguigni, causando un restringimento di quest'ultimi. Ciò porta ad un aumento della pressione arteriosa. Irbesartan previene il legame dell'angiotensina-II con questi recettori, causando un rilassamento dei vasi sanguigni e un abbassamento della pressione arteriosa. L'idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di medicinali (cosiddetti diuretici tiazidici) che determinano una aumentata produzione di urina con conseguente abbassamento della pressione arteriosa.

I due principi attivi di CoAprovel agiscono insieme determinando un abbassamento dei valori pressori che è maggiore di quello provocato dai singoli farmaci somministrati singolarmente.

**CoAprovel è usato per trattare la pressione alta** quando il trattamento con irbesartan o idroclorotiazide da soli non ha controllato adeguatamente la sua pressione arteriosa.

**2. Cosa deve sapere prima di prendere CoAprovel**

**Non prenda CoAprovel**

- se è **allergico** a irbesartan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è **allergico** a idroclorotiazide o ad uno qualsiasi dei medicinali derivati dalla sulfonamide
- se è in stato di **gravidanza da più di 3 mesi** (è meglio evitare di prendere CoAprovel anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere paragrafo Gravidanza)
- se ha **gravi problemi al fegato o ai reni**
- se ha **difficoltà ad urinare**
- se il medico accerta che ha un **persistente elevato livello di calcio o un basso livello di potassio nel sangue**
- se **soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa** ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren.

**Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere CoAprovel e se si trova in una delle seguenti condizioni:

- **vomito o diarrea eccessivi**
- se soffre di **disturbi renali** o ha avuto un **trapianto renale**
- se soffre di **disturbi cardiaci**
- se soffre di **disturbi epatici**
- se soffre di **diabete**
- se sviluppa **bassi livelli di zucchero nel sangue** (i sintomi possono includere sudorazione, debolezza, fame, vertigini, tremore, mal di testa, rossore o pallore, intorpidimento, battito cardiaco accelerato e martellante), in particolare se è in trattamento per il diabete
- se soffre di **lupus eritematoso** (anche conosciuto come lupus o LES)
- se soffre di **aldosteronismo primario** (una condizione correlata ad una elevata produzione dell'ormone aldosterone, che causa ritenzione di sodio e, in seguito, ad un aumento della pressione sanguigna)
- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:
  - un "ACE inibitore" (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete
  - aliskiren
- se ha avuto in passato il cancro della pelle o se sta sviluppando una lesione della pelle imprevista durante il trattamento. Il trattamento con idroclorotiazide, in particolare un utilizzo a lungo termine con dosi elevate, può aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma). Protegga la sua pelle dall'esposizione al sole e ai raggi UV durante l'assunzione di CoAprovel.
- se ha avuto problemi respiratori o polmonari (compresa infiammazione o presenza di liquido nei polmoni) in seguito all'assunzione di idroclorotiazide in passato. Se dopo l'assunzione di CoAprovel compare respiro affannoso o respirazione difficoltosa grave, consulti immediatamente un medico.

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Si rivolga al medico se si avvertono dolori addominali, nausea, vomito o diarrea dopo l'assunzione di CoAprovel. Il medico deciderà se proseguire il trattamento. Non interrompere l'assunzione di CoAprovel di propria iniziativa.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda CoAprovel"

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). CoAprovel non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo "Gravidanza").

#### **Inoltre, informi il medico:**

- se segue **una dieta a basso contenuto di sale**
- se ha sintomi come **sete eccessiva, bocca secca, debolezza generale, sonnolenza, dolore muscolare o crampi, nausea, vomito**, o un **battito cardiaco eccessivamente veloce** che possono indicare un effetto eccessivo dell'idroclorotiazide (contenuta in CoAprovel)
- se ha notato un aumento, più veloce del normale, della **sensibilità della pelle al sole** con sintomi di scottatura solare (come arrossamento, prurito, gonfiore, eruzione cutanea)
- se deve essere sottoposto ad un **intervento chirurgico o prendere anestetici**
- se si verifica diminuzione della vista o dolore in uno o entrambi gli occhi mentre sta prendendo CoAprovel. Questi potrebbero essere sintomi dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di un aumento della pressione nell'occhio (glaucoma) e possono verificarsi in un periodo che va da qualche ora a una settimana dopo l'assunzione di CoAprovel. Se non trattati, possono portare ad una perdita permanente della vista. Se in precedenza ha avuto un'allergia alla penicillina o alla sulfonamide, può essere a maggior rischio di sviluppare questa conseguenza. Deve interrompere CoAprovel e consultare prontamente il medico.



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

### **Bambini e adolescenti**

CoAprovel non deve essere somministrato ai bambini e adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età)

### **Altri medicinali e CoAprovel**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Farmaci diuretici come l'idroclorotiazide contenuta in CoAprovel possono avere un effetto su altri medicinali. Le preparazioni che contengono il litio non devono essere prese insieme a CoAprovel, se non sotto stretto controllo medico.

Il medico può ritenere necessario modificare la dose e / o prendere altre precauzioni:

Se sta assumendo un ACE inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: "Non prenda CoAprovel" e "Avvertenze e precauzioni")

### **Può avere bisogno di esami del sangue se sta usando:**

- supplementi di potassio
- sostitutivi del sale che contengono potassio
- risparmiatori di potassio o altri diuretici
- alcuni lassativi
- farmaci per il trattamento della gotta
- supplementi di vitamina D
- medicinali per controllare il battito cardiaco
- medicinali per il diabete (farmaci per uso orale come repaglinide o insulina)
- carbamazepina (un medicinale per il trattamento dell'epilessia).

È anche importante informare il medico se lei sta prendendo altri farmaci per ridurre la pressione del sangue, steroidi, farmaci per curare il cancro, farmaci per il dolore, per l'artrite o colestiramina e colestipol per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue.

### **CoAprovel con cibi e bevande**

CoAprovel può essere preso con o senza cibo.

A causa dell'idroclorotiazide contenuta in CoAprovel, se beve alcolici durante la terapia con questo medicinale, stando in piedi, può avere una sensazione di maggiore capogiro, soprattutto passando dalla posizione seduta a quella eretta.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

#### **Gravidanza**

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza); il medico di norma le consiglierà di interrompere l'assunzione di CoAprovel prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di CoAprovel. CoAprovel non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

#### **Allattamento**

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. CoAprovel non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che CoAprovel influenzi la capacità di guidare autoveicoli o di usare macchinari. Tuttavia, occasionalmente, vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento della pressione alta. Se ciò le capita, ne parli con il medico prima di guidare veicoli o usare macchinari.

**CoAprovel contiene lattosio.** Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

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

### **3. Come prendere CoAprovel**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

#### **Dosaggio**

La dose raccomandata di CoAprovel è una compressa al giorno. CoAprovel le sarà prescritto dal suo medico qualora la terapia precedente non abbia ridotto a sufficienza la sua pressione del sangue. Il medico le consiglierà come passare dal trattamento precedente a quello con CoAprovel.

#### **Modo di somministrazione**

CoAprovel è per **uso orale**. Ingerire le compresse con una quantità sufficiente di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua). Può prendere CoAprovel con o senza cibo. Deve cercare di prendere il medicinale alla stessa ora tutti giorni. È importante continuare la terapia salvo diversa indicazione del medico.

Si deve raggiungere l'effetto massimo di abbassamento della pressione del sangue dopo 6-8 settimane dall'inizio del trattamento.

#### **Se prende più CoAprovel di quanto deve**

Se accidentalmente dovesse assumere troppe compresse contatti immediatamente il medico.

#### **I bambini non devono assumere CoAprovel**

CoAprovel non deve essere dato a bambini al di sotto dei 18 anni di età. Se un bambino ingerisce delle compresse, contatti immediatamente il medico.

#### **Se dimentica di prendere CoAprovel**

Se dimentica di prendere una dose del farmaco, prosegua normalmente con la terapia. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni di questi effetti possono essere gravi e possono richiedere l'intervento del medico.

Nei pazienti in trattamento con irbesartan sono stati riportati rari casi di reazioni allergiche della pelle (rash, orticaria) così come gonfiore localizzato al viso, alle labbra e/o alla lingua. **Se lei ha qualcuno dei suddetti sintomi o se ha difficoltà a respirare**, smetta di prendere CoAprovel e contatti immediatamente il medico.

La frequenza degli effetti indesiderati sotto elencati è definita usando la seguente convenzione:

Comune: possono manifestarsi fino a 1 paziente su 10

Non comune: possono manifestarsi fino a 1 paziente su 100

Gli effetti indesiderati riportati negli studi clinici nei pazienti trattati con CoAprovel sono stati:

**Effetti indesiderati comuni** (possono manifestarsi fino a 1 paziente su 10)

- nausea/vomito
- disturbi urinari
- affaticamento
- vertigini (anche quando si passa da una posizione seduta o supina alla stazione eretta)
- le analisi del sangue possono mostrare aumento dei livelli di un enzima che misura la funzionalità muscolare e cardiaca (creatin chinasi) o aumento dei livelli di sostanze che misurano la funzionalità renale (azotemia, creatinina).

Informi il medico **se qualcuno di questi effetti indesiderati le causa problemi.**

**Effetti indesiderati non comuni** (possono manifestarsi fino a 1 paziente su 100)

- diarrea
- ipotensione
- debolezza
- battito cardiaco accelerato
- vampate
- gonfiore
- disfunzione sessuale (problemi nell'attività sessuale)
- le analisi del sangue possono mostrare abbassamento dei livelli di potassio e sodio nel sangue.

Informi il medico **se qualcuno di questi effetti indesiderati le causa problemi.**

**Effetti indesiderati riportati dopo l'immissione in commercio di CoAprovel**

Dalla commercializzazione di CoAprovel sono stati riportati alcuni effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati con frequenza non nota sono: mal di testa, tinniti, tosse, disturbi del gusto, indigestione, dolori articolari e muscolari, anomalie della funzione epatica e disfunzione renale, livelli elevati di potassio nel sangue e reazioni allergiche (rash, orticaria, gonfiore localizzato del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola). Sono stati riportati anche casi non comuni di ittero (ingiallimento della pelle e/o del bianco degli occhi).

Come per ogni associazione di due sostanze attive gli effetti indesiderati associati con ciascuno dei componenti non possono essere esclusi.

**Effetti indesiderati associati ad irbesartan da solo**

Oltre agli effetti indesiderati sopra elencati, sono stati riportati anche dolore toracico, gravi reazioni allergiche (shock anafilattico), diminuzione del numero di globuli rossi (anemia - i sintomi possono includere stanchezza, mal di testa, mancanza di respiro durante un'attività fisica, capogiro e aspetto pallido) e diminuzione del numero delle piastrine (cellule del sangue essenziali per la coagulazione del sangue).

Raro (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000): angioedema intestinale: un rigonfiamento intestinale che si presenta con sintomi quali dolore addominale, nausea, vomito e diarrea.

**Effetti indesiderati associati ad idroclorotiazide da solo**

Perdita dell'appetito; irritazione dello stomaco; crampi allo stomaco; costipazione; ittero (ingiallimento della pelle e/o del bianco degli occhi); infiammazione del pancreas caratterizzata da grave dolore nella parte alta dello stomaco, spesso con nausea e vomito; disturbi del sonno; depressione; visione offuscata; mancanza di globuli bianchi, che può dar luogo a frequenti infezioni, febbre; diminuzione del numero delle piastrine (componente essenziale per la coagulazione del sangue), abbassamento del numero dei globuli rossi (anemia) caratterizzato da stanchezza, cefalea, mancanza del respiro durante l'esercizio fisico, capogiro e aspetto pallido; disturbi renali; problemi polmonari inclusa polmonite o aumento di liquido nei polmoni; aumento della sensibilità della pelle al sole; infiammazione dei vasi sanguigni; un disturbo cutaneo caratterizzato da desquamazione della pelle su tutto il corpo; lupus eritematoso, identificato da un rash che può comparire sul viso, sul collo e sul cuoio capelluto; reazioni allergiche; debolezza e spasmo muscolare; battito cardiaco alterato; abbassamento della pressione sanguigna a seguito di un cambiamento della posizione del corpo; rigonfiamento delle ghiandole salivari; elevati livelli di zucchero nel sangue; zucchero nelle urine; aumenti di alcuni tipi di grasso nel sangue; elevati livelli di acido urico nel sangue che può causare gotta.

**Molto raro** (può interessare fino a 1 persona su 10 000): sofferenza respiratoria acuta (i segni includono respiro affannoso grave, febbre, debolezza e confusione).

**Non nota** (la frequenza non può essere stabilita in base ai dati disponibili): cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma), diminuzione della vista o dolore agli occhi dovuti a un'elevata pressione (possibili segni dell'accumulo di liquido nello strato vascolare dell'occhio (effusione coroidale) o di glaucoma acuto ad angolo chiuso).

E' noto che gli effetti indesiderati associati all'idroclorotiazide possono aumentare con dosi più alte di idroclorotiazide.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio illustrativo, si rivolga al medico o al farmacista.

Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare CoAprovel**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene CoAprovel**

- I principi attivi sono irbesartan e idroclorotiazide. Ogni compressa rivestita con film di CoAprovel 300 mg/25 mg contiene 300 mg di irbesartan e 25 mg di idroclorotiazide.
- Gli altri componenti sono: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, carmellosio sodico reticolato, ipromelloso, biossido di silicio, magnesio stearato, biossido di titanio, macrogol 3350, ossido di ferro rosso, giallo e nero, amido pregelatinizzato, cera carnauba. Vedere paragrafo 2 “CoAprovel contiene lattosio”.

#### **Descrizione dell'aspetto di CoAprovel e contenuto della confezione**

CoAprovel 300 mg/25 mg compresse rivestite con film sono color rosa, biconvesse, ovali, con un cuore impresso su un lato ed il numero 2788 sull'altro lato.

CoAprovel 300 mg/25 mg compresse rivestite con film sono fornite in confezioni contenenti blister da 14, 28, 30, 56, 84, 90 o 98 compresse rivestite con film. Sono disponibili anche confezioni contenenti blister divisibili per dose unitaria da 56 x 1 compressa rivestita con film per uso ospedaliero.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail

94250 Gentilly  
Francia

**Produttore**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francia

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours-- Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

Sanofi s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

Sanofi Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd.T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6616 47 50

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o. Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali : <http://www.ema.europa.eu>.