

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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 effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 7,8 mg di lattosio (come monoidrato).

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Di color albicocca, di forma ovale, biconvessa, rivestita con film, con 150H impresso su un lato.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

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

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

##### Posologia

Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz può essere assunto una volta al giorno, in concomitanza o meno col cibo.

Un progressivo aggiustamento della dose 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:

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

- Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 300 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti non sufficientemente controllati con irbesartan 300 mg o con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 300 mg/25 mg può essere somministrato nei pazienti non sufficientemente controllati con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 300 mg/12,5 mg.

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

Quando necessario Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz può essere somministrato con un altro medicinale antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

### Popolazioni speciali

#### Insufficienza renale

Per la presenza di idroclorotiazide, Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici.

Non sono necessari aggiustamenti della dose in quei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia  $\geq 30$  ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Insufficienza epatica

Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è indicato nei soggetti con una insufficienza epatica grave. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con disfunzione epatica. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz nei pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.3).

#### Anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz.

#### Popolazione pediatrica

A causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, l'uso di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti.

### 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 ad altri derivati della sulfonamide (l'idroclorotiazide è un derivato della sulfonamide)
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia

- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi
- L'uso concomitante di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<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, Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz è stato raramente associato ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o con iposodiemia a causa di una intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz.

##### ***Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare***

Esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale quando soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con mono-rene funzionante sono trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. La funzionalità renale di questi pazienti deve essere monitorata attentamente. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz, un effetto simile è prevedibile.

##### ***Insufficienza renale e trapianto renale***

Quando Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz viene usato in pazienti con disfunzione renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono esperienze relative alla somministrazione di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz a pazienti con trapianto renale recente. Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (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 della dose 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, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

### ***Insufficienza epatica***

I tiazidici devono essere somministrati con cautela nei pazienti con insufficienza epatica o malattie epatiche progressive, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz nei pazienti con insufficienza epatica.

### ***Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva***

Come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

### ***Aldosteronismo primario***

I pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono ai medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è raccomandato.

### ***Effetti metabolici ed endocrini***

L'uso dei tiazidici può interferire con la tolleranza al glucosio. In pazienti diabetici può rendersi necessario un aggiustamento delle dosi di insulina o dei medicinali ipoglicemizzanti orali. Durante la terapia con i tiazidici un diabete mellito latente può rendersi manifesto.

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

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

### ***Squilibrio elettrolitico***

Come per tutti i pazienti in terapia diuretica, un controllo periodico degli elettroliti sierici deve essere eseguito ad intervalli adeguati.

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

Sebbene si possa verificare ipopotassiemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, la terapia concomitante con irbesartan può ridurre l'ipopotassiemia indotta da diuretici. Il rischio di ipopotassiemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti sottoposti ad intensa diuresi, nei pazienti che ricevono un insufficiente apporto orale di elettroliti e nei pazienti in concomitante terapia con corticosteroidi o ACTH.

Di contro, per la presenza di irbesartan in Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz, può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di disfunzione renale e/o scompenso cardiaco, e diabete mellito. Si raccomanda un adeguato controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio.

I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti salini contenenti potassio dovranno essere somministrati con cautela in concomitanza con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz (vedere paragrafo 4.5). Non vi è evidenza che irbesartan riduca o prevenga l'iposodiemia indotta da diuretici. L'ipocloremia che si può verificare è generalmente di lieve entità e di solito 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 ipomagnesiemia.

### **Cancro della pelle non melanoma**

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

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

### **Litio**

La combinazione di litio e Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### **Esame antidoping**

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

### **Avvertenze generali**

In pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologie renali concomitanti, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, che interessano tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.5). Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto miocardico o ictus.

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

Con l'uso dei diuretici tiazidici è stato descritto peggioramento o insorgenza del lupus eritematoso 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 (AIIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

### **Avvertenze speciali sugli eccipienti**

Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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.

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

### **Miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso**

Medicinali sulfamidici o medicinali derivati sulfamidici possono causare una reazione idiosincratca, con conseguente miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Dal momento che l'idroclorotiazide è un sulfamidico, finora sono stati segnalati con idroclorotiazide solo casi isolati di glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono improvvisa riduzione dell'acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere entro poche ore o settimane dall'inizio della terapia. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario è quello di interrompere l'assunzione del medicinale il più rapidamente possibile. Può essere necessario un trattamento medico o chirurgico adeguato se la pressione intraoculare rimane non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla penicillina o al sulfamidico (vedere paragrafo 4.8).

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

### **Altri antipertensivi**

L'effetto antipertensivo di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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).

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

### **Litio**

È stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio quando questo viene 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, pertanto il rischio di tossicità da litio può aumentare con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz. Perciò, la combinazione di litio e Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità della combinazione si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

### **Medicinali che influenzano i livelli di potassio**

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

### **Medicinali influenzati da alterazioni della potassiemia**

Quando Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz è somministrato in associazione con altri medicinali la cui azione è influenzata da alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

### **Medicinali antinfiammatori non-steroidi**

Quando gli antagonisti dell'angiotensina-II sono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (cioè inibitori

selettivi COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-Inibitori, l'uso simultaneo di antagonisti dell'angiotensina-II e di FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico particolarmente in pazienti con preesistente modesta funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e dopo l'inizio della terapia combinata si deve considerare il monitoraggio della funzione renale, da effettuare periodicamente in seguito.

### ***Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan***

Negli studi clinici, la farmacocinetica dell'irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato da CYP2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronizzazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative quando irbesartan è stato somministrato in concomitanza con warfarin, un medicinale metabolizzato del CYP2C9. Gli effetti degli induttori del CYP2C9, come la rifampicina, sulla farmacocinetica dell'irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

### ***Ulteriori informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide***

Quando somministrati in concomitanza, i seguenti 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 della dose dell'antidiabetico (vedere paragrafo 4.4).

#### ***Colestiramina e resine di colestipolo***

L'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza delle resine a scambio anionico. Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 150 mg/12,5 mg deve essere assunto almeno un'ora prima o quattro ore dopo questi medicinali.

#### ***Corticosteroidi, ACTH***

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

#### ***Glicosidi digitalici***

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

#### ***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 della dose dei medicinali antigottosi visto che l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Un aumento della dose di probenecid o sulfipirazone può essere necessario. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

#### *Sali di calcio*

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della ridotta escrezione. Se è necessario prescrivere 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 monitorati durante l'uso concomitante. Se possibile, deve essere usata un'altra classe di diuretici.

#### *Altre interazioni*

I tiazidici possono aumentare l'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido. I medicinali 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 eventi avversi da amantadina. I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici (es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare il loro effetto mielodepressivo.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

#### *Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA)*

L'uso degli 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 piccolo 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 a trattamenti antipertensivi alternativi, 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 Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad un 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 osservati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Idroclorotiazide*

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione, l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, dell'ipertensione gestazionale o della preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza eccetto che nelle rare situazioni in cui non sono disponibili altre terapie.

Poiché Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz contiene idroclorotiazide, non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. Si deve passare 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 Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz durante l'allattamento, Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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 umano.

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

### Idroclorotiazide

Idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

### Fertilità

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

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

In relazione alle sue proprietà farmacodinamiche, è improbabile che Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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**

### Combinazione irbesartan/idroclorotiazide

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

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

La frequenza delle reazioni avverse descritte di seguito è definita secondo la seguente convenzione:

molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). 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			
<b>Classificazione sistemi e organi</b>	<b>per</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	<i>sistema</i>	Non nota:	casi di reazioni d'ipersensibilità come angioedema, eruzione cutanea, orticaria

<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Non nota:	iperpotassiemia
<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 cardiache:</i>	Non comune:	sincope, ipotensione, tachicardia, edema
<i>Patologie vascolari:</i>	Non comune:	rossore
<i>Patologie dell'apparato respiratorio, toraciche e mediastiniche:</i>	Non nota:	tosse
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune:	nausea/vomito
	Non comune:	diarrea
	Non nota:	dispepsia, disgeusia
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Non comune:	ittero
	Non nota:	epatite, disfunzione epatica
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Non comune:	gonfiore delle estremità
	Non nota:	artralgia, mialgia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Comune:	disturbi della minzione
	Non nota:	alterazione della funzione renale, inclusi casi isolati di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:</i>	Non comune:	disfunzioni sessuali, cambiamenti nella libido
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Comune:	affaticamento

<i>Esami diagnostici:</i>	Comune:	iperazotemia (BUN), aumento della creatinina e della creatinasi
	Non comune:	diminuzione dei livelli sierici di potassio e di sodio

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti:

In aggiunta alle reazioni avverse descritte sopra per la combinazione, altre reazioni avverse riportate precedentemente con uno dei componenti possono essere potenziali reazioni avverse con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz. Nelle Tabelle 2 e 3 che seguono, sono elencate le reazioni avverse riportate con i singoli componenti di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz.

<b>Tabella 2: Reazioni avverse riportate con l'uso di irbesartan in monoterapia</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<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>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non nota	trombocitopenia

<b>Tabella 3: Reazioni avverse riportate con l'uso di idroclorotiazide in monoterapia</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia aplastica, depressione midollare, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	Non nota:	depressione, disturbi del sonno
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Non nota:	capogiro, parestesie, leggera confusione mentale, irrequietezza
<i>Patologie dell'occhio:</i>	Non nota:	visione offuscata transitoria, xantopsia, miopia acuta e glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso
<i>Patologie cardiache:</i>	Non nota:	aritmie cardiache
<i>Patologie vascolari:</i>	Non nota:	ipotensione posturale
<i>Patologie respiratorie,</i>	Non nota:	difficoltà respiratoria (inclusa polmonite ed edema polmonare)

<i>toraciche e mediastiniche:</i>		
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Non nota:	pancreatite, anoressia, diarrea, costipazione, irritazione gastrica, scialoadenite, perdita dell'appetito
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Non nota:	ittero (ittero colestatico intraepatico)
<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 renali e urinarie:</i>	Non nota:	nefrite interstiziale, disfunzione renale
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>	Non nota:	cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Non nota:	febbre
<i>Esami diagnostici:</i>	Non nota:	disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipopotassiemia e iposodiemia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi

\* 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 dell'idroclorotiazide (soprattutto disturbi elettrolitici) possono aumentare con l'incremento graduale del dosaggio di idroclorotiazide.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz.

Il paziente deve essere attentamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere 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; potrebbe verificarsi anche bradicardia.

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina-II, associazioni  
Codice ATC: C09DA04

Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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) la potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che

genera angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. L'irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

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

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

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

In pazienti con ipertensione da lieve a 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 ambulatoriale 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. Quando misurato con monitoraggio ambulatoriale l'effetto valle/picco di irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg è stato del 100%. Misurato col bracciale durante visita ambulatoriale l'effetto valle/picco è stato rispettivamente del 68% e del 76% per irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg e irbesartan/idroclorotiazide 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 irbesartan/idroclorotiazide l'ipertensione rebound non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

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

La risposta a irbesartan/idroclorotiazide non è influenzata dall'età o dal sesso. Come avviene con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, i pazienti neri ipertensi 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.

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

### **Cancro cutaneo non melanoma**

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa  $\geq 50\,000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di

campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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 della dose nelle pazienti. I valori di AUC e Cmax dell'irbesartan sono risultati leggermente superiori anche negli anziani ( $\geq 65$  anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita finale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, negli anziani, aggiustamenti della dose. L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5-15 ore.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con  $^{14}\text{C}$ , una quota pari a 80 - 85% della radioattività plasmatica circolante è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante glucurono-coniugazione e ossidazione. 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.

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

#### Insufficienza renale

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

#### Insufficienza epatica

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

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

#### Irbesartan/idroclorotiazide

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

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

- modificazioni renali, caratterizzate da lievi aumenti dell'uricemia e della creatininemia, e da iperplasia/ipertrofia dell'apparato juxtaglomerulare, che sono una conseguenza diretta dell'interazione di irbesartan col sistema renina-angiotensina;
- lievi diminuzioni dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito);
- discolorazioni gastriche, ulcere e necrosi focali della mucosa gastrica sono state osservate in pochi ratti in uno studio di tossicità a 6 mesi con irbesartan somministrato alla dose di 90 mg/kg/die, idroclorotiazide 90 mg/kg/die e irbesartan/idroclorotiazide 10/10 mg/kg/die. Queste lesioni non sono state osservate nei macachi;
- diminuzioni della potassiemia dovute all'idroclorotiazide e parzialmente prevenute quando questa era somministrata insieme con irbesartan.

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

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

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

#### Irbesartan

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

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

In studi su ratti maschi e femmine, la fertilità e la capacità riproduttiva non risultavano influenzate anche a dosi orali di irbesartan che causavano una qualche tossicità parentale (da 50 a 650 mg/kg/die), inclusa mortalità alle dosi più alte. Non sono stati osservati effetti significativi sul numero di corpi lutei, impianti o feti vitali alle dosi più alte. Irbesartan non ha influenzato la sopravvivenza, lo sviluppo o la capacità riproduttiva della prole. Studi negli animali indicano che l' irbesartan radiomarcato è rilevato nei feti di ratto e coniglio. Irbesartan viene escreto nel latte dei ratti che allattano.

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

#### Idroclorotiazide

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

Cellulosa microcristallina  
Lattosio monoidrato  
Croscarmellosa sodico  
Silice colloidale anidra  
Ipromellosa 3 mPas  
Cellulosa microcristallina silicizzata  
Magnesio stearato

#### *Rivestimento*

Ipromellosa 6 mPas  
Idrossipropilcellulosa  
Macrogol 6000  
Lattosio monoidrato  
Biossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro (giallo e rosso) (E172)  
Talco

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

Blister PVC/PVDC/ALU:  
2 anni.

Blister ALU/ALU:  
3 anni

Flacone in HDPE:  
3 anni

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

#### Blister PVC/PVDC/ALU:

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

#### Blister ALU/ALU:

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

#### Flaconi HDPE:

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

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

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister in PVC / PDVC / ALU o blister in ALU / ALU e inserite in una scatola o confezionate in un flacone in HDPE con tappo a vite in PP e disidratante al gel di silice.

#### Blister PVC/PVDC/ALU:

7, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100 compresse rivestite con film.

#### Blister ALU/ALU:

7, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100 compresse rivestite con film.

#### Flaconi HDPE:

100, 250 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

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

"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister

PVC/PVDC/AL AIC n. 041311010

"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister

PVC/PVDC/AL AIC n. 041311022

"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister

PVC/PVDC/AL AIC n. 041311034

"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister

PVC/PVDC/AL AIC n. 041311046

"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister

PVC/PVDC/AL AIC n. 041311059

"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister

PVC/PVDC/AL AIC n.041311061

"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister

PVC/PVDC/AL AIC n. 041311073

"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311085  
"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311097  
"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311109  
"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311111  
"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311123  
"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311135  
"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311147  
"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311150  
"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311162  
"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311174  
"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311186  
"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 041311198  
"150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 250 compresse in flacone HDPE AIC n. 041311200

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

Data della prima autorizzazione: 08/11/2012

Data dell'ultimo rinnovo: 07/11/2017

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



## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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 19,5 mg di lattosio (come monoidrato).

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Di color albicocca, di forma ovale, biconvessa, rivestita con film, con 300H impresso su un lato.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

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

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

##### Posologia

Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz può essere preso una volta al giorno, in concomitanza o meno col cibo.

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:

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

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

Quando necessario Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz può essere somministrato con un altro medicinale antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### Popolazioni speciali

##### Insufficienza renale

Per la presenza di idroclorotiazide, Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici.

Non sono necessari aggiustamenti della dose in quei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia  $\geq$  30 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

##### Insufficienza epatica

Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è indicato nei soggetti con una insufficienza epatica grave. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con disfunzione epatica. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz nei pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.3).

##### Anziani

Negli anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz.

##### Popolazione pediatrica

A causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, l'uso di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti.

#### 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 ad altri derivati della sulfonamide (l'idroclorotiazide è un derivato della sulfonamide)
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi
- L'uso concomitante di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<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, Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz è stato raramente associato ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o con iposodiemia a causa di una intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz.

##### ***Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare***

Esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale quando soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con mono-rene funzionante sono trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. La funzionalità renale di questi pazienti deve essere monitorata attentamente. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz, un effetto simile è prevedibile.

##### ***Insufficienza renale e trapianto renale***

Quando Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz viene usato in pazienti con disfunzione renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono esperienze relative alla somministrazione di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz a pazienti con trapianto renale recente. Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (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 della dose 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, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto

raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

### ***Insufficienza epatica***

I tiazidici devono essere somministrati con cautela nei pazienti con insufficienza epatica o malattie epatiche progressive, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz nei pazienti con insufficienza epatica.

### ***Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva***

Come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

### ***Aldosteronismo primario***

I pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono ai medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è raccomandato.

### ***Effetti metabolici ed endocrini***

L'uso dei tiazidici può interferire con la tolleranza al glucosio. In pazienti diabetici può rendersi necessario un aggiustamento delle dosi di insulina o dei farmaci ipoglicemizzanti orali. Durante la terapia con i tiazidici un diabete mellito latente può rendersi manifesto.

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

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

### ***Squilibrio elettrolitico***

Come per tutti i pazienti in terapia diuretica, un controllo periodico degli elettroliti sierici deve essere eseguito ad intervalli adeguati.

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

Sebbene si possa verificare ipopotassiemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, la terapia concomitante con irbesartan può ridurre l'ipopotassiemia indotta da diuretici. Il rischio di ipopotassiemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti sottoposti ad intensa diuresi, nei pazienti che ricevono un insufficiente apporto orale di elettroliti e nei pazienti in concomitante terapia con corticosteroidi o ACTH.

Di contro, per la presenza di irbesartan in Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz, può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di disfunzione renale e/o scompenso cardiaco, e diabete mellito. Si raccomanda un adeguato controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio.

I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti salini contenenti potassio dovranno essere somministrati con cautela in concomitanza con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz (vedere paragrafo 4.5). Non vi è evidenza che irbesartan riduca o prevenga l'iposodiemia indotta da diuretici. L'ipocloremia che si può verificare è generalmente di lieve entità e di solito 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 ipomagnesiemia.

### **Cancro della pelle non melanoma**

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

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

### **Litio**

La combinazione di litio e Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### **Esame antidoping**

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

### **Avvertenze generali**

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

comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.5). Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto miocardico o ictus. Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide si possono manifestare in pazienti con o senza precedente storia di allergie o asma bronchiale; tuttavia, nei primi, tali reazioni sono più probabili.

Con l'uso dei diuretici tiazidici è stato descritto peggioramento o insorgenza del lupus eritematoso 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 (AIIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

### **Avvertenze speciali sugli eccipienti**

Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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.

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

### **Miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso**

Medicinali sulfamidici o medicinali derivati sulfamidici possono causare una reazione idiosincratca, con conseguente miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Dal momento che l'idroclorotiazide è un sulfamidico, finora sono stati segnalati con idroclorotiazide solo casi isolati di glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono improvvisa riduzione dell'acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere entro poche ore o settimane dall'inizio della terapia. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario è quello di interrompere l'assunzione del medicinale il più rapidamente possibile. Può essere necessario un trattamento medico o chirurgico adeguato se la pressione intraoculare rimane non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla penicillina o al sulfamidico (vedere paragrafo 4.8).

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

### **Altri antipertensivi**

L'effetto antipertensivo di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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).

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

### **Litio**

E' stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio quando questo viene 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, pertanto il rischio di tossicità da litio può aumentare con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz. Perciò, la combinazione di litio e Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità della combinazione si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

### **Medicinali che influenzano i livelli di potassio**

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

### **Medicinali influenzati da alterazioni della potassiemia**

Quando Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz è somministrato in associazione con altri medicinali la cui azione è influenzata da alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

### **Medicinali antinfiammatori non-steroidi**

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

Come con gli ACE-Inibitori, l'uso simultaneo di antagonisti dell'angiotensina-II e di FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico particolarmente in pazienti con preesistente modesta funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e dopo l'inizio della terapia combinata si deve considerare il monitoraggio della funzione renale, da effettuare periodicamente in seguito.

### ***Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan***

Negli studi clinici, la farmacocinetica dell'irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato da CYP2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronizzazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative quando irbesartan è stato somministrato in concomitanza con warfarin, un medicinale metabolizzato del CYP2C9. Gli effetti degli induttori del CYP2C9, come la rifampicina, sulla farmacocinetica dell'irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

### ***Ulteriori informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide***

Quando somministrati in concomitanza, i seguenti 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 della dose dell'antidiabetico (vedere paragrafo 4.4).

#### ***Colestiramina e resine di colestipolo***

L'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza delle resine a scambio anionico. Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 300 mg/12,5 mg deve essere assunto almeno un'ora prima o 4 ore dopo questi medicinali.

#### ***Corticosteroidi, ACTH***

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

#### ***Glicosidi digitalici***

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

#### ***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 della dose dei medicinali antigottosi visto che l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Un aumento della dose di probenecid o sulfipirazone può essere necessario. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

#### *Sali di calcio*

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della ridotta escrezione. Se è necessario prescrivere supplementi di calcio o medicinali risparmiatori di calcio (es. terapia con vitamina D), la calcemia deve essere controllata e la dose di calcio modificata di conseguenza.

#### *Carbamazepina*

L'uso concomitante di carbamazepina e idroclorotiazide è stato associato con il rischio di iponatremia sintomatica. Gli elettroliti devono essere monitorati durante l'uso concomitante. Se possibile, deve essere usata 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 eventi avversi da amantadina. I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici (es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare il loro effetto mielodepressivo.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

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

L'uso degli 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 piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIIRA 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 AIIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIIRA devono essere attentamente osservati per quanto riguarda l'ipotensione (Vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Idroclorotiazide*

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione, l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, dell'ipertensione gestazionale o della preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che nelle rare situazioni in cui non sono disponibili altre terapie.

Poiché Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz contiene idroclorotiazide, non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. Si deve passare ad un appropriato trattamento alternativo prima di pianificare una gravidanza.

#### Allattamento

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

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz durante l'allattamento, Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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 o prematuri.

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

#### Idroclorotiazide

Idroclorotiazide viene escretata nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi, provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz durante l'allattamento al seno non è raccomandato.

Se Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

#### Fertilità

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

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

In relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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**

#### Combinazione irbesartan/idroclorotiazide

Il 29,5% degli 898 pazienti ipertesi che hanno ricevuto vari dosaggi di irbesartan/idroclorotiazide (intervallo: da 37,5 mg/6,25 mg fino a 300 mg/25 mg), durante gli studi controllati verso placebo, ha avuto reazioni avverse. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state: capogiro (5,6%), affaticamento (4,9%), nausea/vomito (1,8%) e minzione 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 secondo la seguente convenzione:

molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). 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>			
<b>Classificazione sistemi e organi</b>	<b>per</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
		<b>za</b>	

<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	Non nota:	casi di reazioni d'ipersensibilità come angioedema, eruzione cutanea, orticaria
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Non nota:	iperpotassiemia
<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 cardiache:</i>	Non comune:	sincope, ipotensione, tachicardia, edema
<i>Patologie vascolari:</i>	Non comune:	rossore
<i>Patologie dell'apparato respiratorio, toraciche e mediastiniche:</i>	Non nota:	tosse
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune:	nausea/vomito
	Non comune:	diarrea
	Non nota:	dispepsia, disgeusia
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Non comune:	ittero
	Non nota:	epatite, disfunzione epatica
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Non comune:	gonfiore delle estremità
	Non nota:	artralgia, mialgia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Comune:	disturbi della minzione
	Non nota:	alterazione della funzione renale, inclusi casi isolati di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:</i>	Non comune:	disfunzioni sessuali, cambiamenti nella libido

<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Comune:	affaticamento
<i>Esami diagnostici:</i>	Comune:	iperazotemia (BUN), aumento della creatinina e della creatinasi
	Non comune:	diminuzione dei livelli sierici di potassio e di sodio

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti:

In aggiunta alle reazioni avverse descritte sopra per la combinazione, altre reazioni avverse riportate precedentemente con uno dei componenti possono essere potenziali reazioni avverse con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz. Nelle Tabelle 2 e 3 che seguono, sono elencate le reazioni avverse riportate con i singoli componenti di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz.

<b>Tabella 2: Reazioni avverse riportate con l'uso di irbesartan in monoterapia</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<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>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non nota	trombocitopenia

<b>Tabella 3: Reazioni avverse riportate con l'uso di idroclorotiazide in monoterapia</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia aplastica, depressione midollare, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	Non nota:	depressione, disturbi del sonno
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Non nota:	capogiro, parestesie, leggera confusione mentale, irrequietezza
<i>Patologie dell'occhio:</i>	Non nota:	visione offuscata transitoria, xantopsia, miopia acuta e glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso
<i>Patologie cardiache:</i>	Non nota:	aritmie cardiache
<i>Patologie vascolari:</i>	Non	ipotensione posturale

	nota:	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	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 epatobiliari:</i>	Non nota:	ittero (ittero colestatico intraepatico)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	Non nota:	reazioni anafilattiche, necrolisi 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 renali e urinarie:</i>	Non nota:	nefrite interstiziale, disfunzione renale
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>	Non nota:	cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Non nota:	febbre
<i>Esami diagnostici:</i>	Non nota:	disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipopotassiemia e iposodiemia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi

\*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 dell'idroclorotiazide (soprattutto disturbi elettrolitici) possono aumentare con l'incremento graduale del dosaggio di idroclorotiazide.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz. Il paziente deve essere attentamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere 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; potrebbe verificarsi anche bradicardia.

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina-II, associazioni  
Codice ATC: C09DA04

Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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) la potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi

raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. L'irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

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

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

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

In pazienti con ipertensione da lieve a 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 ambulatoriale 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. Quando misurato con monitoraggio ambulatoriale l'effetto valle/picco di irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg è stato del 100%. Misurato col bracciale durante visita ambulatoriale l'effetto valle/picco è stato rispettivamente del 68% e del 76% per irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg e irbesartan/idroclorotiazide 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 irbesartan/idroclorotiazide l'ipertensione rebound non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

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

La risposta a irbesartan/idroclorotiazide non è influenzata dall'età o dal sesso. Come avviene con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, i pazienti neri ipertensi 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.

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

### **Cancro cutaneo non melanoma**

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa  $\geq 50\,000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067

soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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 della dose nelle pazienti. I valori di AUC e Cmax dell'irbesartan sono risultati leggermente superiori anche negli anziani ( $\geq 65$  anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita finale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, negli anziani, aggiustamenti della dose. L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5-15 ore.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con  $^{14}\text{C}$ , una quota pari a 80 - 85% della radioattività plasmatica circolante è attribuibile a irbesartan immutato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante glucurono-coniugazione e ossidazione. 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.

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

#### Insufficienza renale

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

#### Insufficienza epatica

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

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

#### Irbesartan/idroclorotiazide

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

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

- modificazioni renali, caratterizzate da lievi aumenti dell'uricemia e della creatininemia, e da iperplasia/ipertrofia dell'apparato juxtaglomerulare, che sono una conseguenza diretta dell'interazione di irbesartan col sistema renina-angiotensina;
- lievi diminuzioni dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito);
- discolorazioni gastriche, ulcere e necrosi focali della mucosa gastrica sono state osservate in pochi ratti in uno studio di tossicità a 6 mesi con irbesartan somministrato alla dose di 90 mg/kg/die, idroclorotiazide 90 mg/kg/die e irbesartan/idroclorotiazide 10/10 mg/kg/die. Queste lesioni non sono state osservate nei macachi;
- diminuzioni della potassiemia dovute all'idroclorotiazide e parzialmente prevenute quando questa era somministrata insieme con irbesartan.

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

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

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

#### Irbesartan

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

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

In studi su ratti maschi e femmine, la fertilità e la capacità riproduttiva non risultavano influenzate anche a dosi orali di irbesartan che causavano una qualche tossicità parentale (da 50 a 650 mg/kg/die), inclusa mortalità alle dosi più alte. Non sono stati osservati effetti significativi sul numero di corpi lutei, impianti o feti vitali alle dosi più alte. Irbesartan non ha influenzato la sopravvivenza, lo sviluppo o la capacità riproduttiva della prole. Studi negli animali indicano che l' irbesartan radiomarcato è rilevato nei feti di ratto e coniglio. Irbesartan viene escreto nel latte dei ratti che allattano.

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

#### Idroclorotiazide

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

Cellulosa microcristallina  
Lattosio monoidrato  
Croscarmellosa sodica  
Silice colloidale anidra  
Ipromellosa 3 mPas  
Cellulosa microcristallina silicizzata  
Magnesio stearato

#### *Rivestimento*

Ipromellosa 6 mPas  
Idrossipropilcellulosa  
Macrogol 6000  
Lattosio monoidrato  
Biossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro (giallo e rosso) (E172)  
Talco

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

Blister PVC/PVDC/ALU:  
2 anni.

Blister ALU/ALU:  
3 anni

Flacone in HDPE:  
3 anni

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

Blister PVC/PVDC/ALU:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

Blister ALU/ALU

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

Flaconi HDPE:

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister in PVC / PDVC / ALU o in blister in ALU / ALU e inserite in una scatola o confezionate in un flacone in HDPE con tappo a vite in PP e disidratante al gel di silice.

Blister PVC/PVDC/ALU:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 compresse rivestite con film.

Blister ALU/ALU:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 compresse rivestite con film.

Flaconi HDPE:

100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

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

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

Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

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

"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister

PVC/PVDC/AL AIC n. 041311414 "300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311426

"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311438

"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311440

"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311453

"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311465

"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 49 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311477

"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311489

"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311491  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311503  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311515  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311527  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311539  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311541  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311554  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311566  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311578  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311580  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311592  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311604  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 49 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311616  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311628  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311630  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311642  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311655  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311667  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311679  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311681  
"300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 041311693

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

Data della prima autorizzazione: 11/08/2012

Data dell'ultimo rinnovo: 07/11/2017

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



## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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 15,7 mg di lattosio (come monoidrato).

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Di colore rosa scuro, di forma ovale, biconvessa, rivestita con film, con 300 impresso su un lato e 25H 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

Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz può essere assunto una volta al giorno, in concomitanza o meno col cibo.

Un progressivo aggiustamento della dose 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:

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

- Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 300 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti non sufficientemente controllati con irbesartan 300 mg o con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 300 mg/25 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 300 mg/12,5 mg.

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

Quando necessario Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz può essere somministrato con un altro medicinale antipertensivo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

### Popolazioni speciali

#### Insufficienza renale

Per la presenza di idroclorotiazide, Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici.

Non sono necessari aggiustamenti della dose in quei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia  $\geq$  30 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Insufficienza epatica

Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è indicato nei soggetti con una insufficienza epatica grave. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con disfunzione epatica. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz nei pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.3).

#### Anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz.

#### Popolazione pediatrica

A causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, l'uso di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti.

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

## **4.3 Controindicazioni**

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

- L'uso concomitante di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<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, Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz è stato raramente associato ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o con iposodiemia a causa di una intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz.

##### ***Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare***

Esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale quando soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con mono-rene funzionante sono trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. La funzionalità renale di questi pazienti deve essere monitorata attentamente. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz, un effetto simile è prevedibile.

##### ***Insufficienza renale e trapianto renale***

Quando Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz viene usato in pazienti con disfunzione renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono esperienze relative alla somministrazione di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz a pazienti con trapianto renale recente. Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (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 della dose 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, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori

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

### ***Insufficienza epatica***

I tiazidici devono essere somministrati con cautela nei pazienti con insufficienza epatica o malattie epatiche progressive, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz nei pazienti con insufficienza epatica.

### ***Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva***

Come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

### ***Aldosteronismo primario***

I pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono ai medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è raccomandato.

### ***Effetti metabolici ed endocrini***

L'uso dei tiazidici può interferire con la tolleranza al glucosio. In pazienti diabetici può rendersi necessario un aggiustamento delle dosi di insulina o dei medicinali ipoglicemizzanti orali. Durante la terapia con i tiazidici un diabete mellito latente può rendersi manifesto.

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

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

### ***Squilibrio elettrolitico***

Come per tutti i pazienti in terapia diuretica, un controllo periodico degli elettroliti sierici deve essere eseguito ad intervalli adeguati.

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

Sebbene si possa verificare ipopotassiemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, la terapia concomitante con irbesartan può ridurre l'ipopotassiemia indotta da diuretici. Il rischio di ipopotassiemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti sottoposti ad intensa diuresi, nei pazienti che ricevono un insufficiente apporto orale di elettroliti e nei pazienti in concomitante terapia con corticosteroidi o ACTH.

Di contro, per la presenza di irbesartan in Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz, può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di disfunzione

renale e/o scompenso cardiaco, e diabete mellito. Si raccomanda un adeguato controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio.

I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti salini contenenti potassio dovranno essere somministrati con cautela in concomitanza con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz (vedere paragrafo 4.5).

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

### **Cancro della pelle non melanoma**

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

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

### **Litio**

La combinazione di litio e Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### **Esame antidoping**

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

### **Avvertenze generali**

Nei pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologie renali concomitanti, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, che interessano tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.5). Come per qualsiasi antipertensivo, un

eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto miocardico o ictus. Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide si possono manifestare in pazienti con o senza precedente storia di allergie o asma bronchiale; tuttavia, nei primi, tali reazioni sono più probabili.

Con l'uso dei diuretici tiazidici è stato descritto peggioramento o insorgenza del lupus eritematoso 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 a trattamenti antipertensivi alternativi, 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).

### **Avvertenze speciali sugli eccipienti**

Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio"

### **Miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso**

Medicinali sulfamidici o medicinali derivati sulfamidici possono causare una reazione idiosincratca, con conseguente miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Dal momento che l'idroclorotiazide è un sulfamidico, finora sono stati segnalati con idroclorotiazide solo casi isolati di glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono improvvisa riduzione dell'acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere entro poche ore o settimane dall'inizio della terapia. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario è quello di interrompere l'assunzione del medicinale il più rapidamente possibile. Può essere necessario un trattamento medico o chirurgico adeguato se la pressione intraoculare rimane non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla penicillina o al sulfamidico (vedere paragrafo 4.8).

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

### **Altri antipertensivi**

L'effetto antipertensivo di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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).

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

### **Litio**

E' stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio quando questo viene 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, pertanto il rischio di tossicità da litio può aumentare con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz. Perciò, la combinazione di litio e Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità della combinazione si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

### **Medicinali che influenzano i livelli di potassio**

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

### **Medicinali influenzati da alterazioni della potassiemia**

Quando Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz è somministrato in associazione con altri medicinali la cui azione è influenzata da alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

### **Medicinali antinfiammatori non-steroidi**

Quando gli antagonisti dell'angiotensina-II sono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (cioè inibitori

selettivi COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/die) e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

Come con gli ACE-Inibitori, l'uso simultaneo di antagonisti dell'angiotensina-II e di FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico particolarmente in pazienti con preesistente modesta funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e dopo l'inizio della terapia combinata si deve considerare il monitoraggio della funzione renale, da effettuare periodicamente in seguito.

### ***Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan***

Negli studi clinici, la farmacocinetica dell'irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato da CYP2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronizzazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative quando irbesartan è stato somministrato in concomitanza con warfarin, un medicinale metabolizzato del CYP2C9. Gli effetti degli induttori del CYP2C9, come la rifampicina, sulla farmacocinetica dell'irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

### ***Ulteriori informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide***

Quando somministrati in concomitanza, i seguenti 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 della dose dell'antidiabetico (vedere paragrafo 4.4).

#### *Colestiramina e resine di colestipolo*

L'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza delle resine a scambio anionico. Irbesartan e Idroclorotiazide Sandoz 300 mg/25 mg deve essere assunto almeno un'ora prima o 4 ore dopo questi medicinali.

#### *Corticosteroidi, ACTH*

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

#### *Glicosidi digitalici*

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

#### *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 della dose dei medicinali antigottosi visto che l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Un aumento della dose di probenecid o sulfipirazone può essere necessario. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

#### *Sali di calcio*

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della ridotta escrezione. Se è necessario prescrivere supplementi di calcio o medicinali risparmiatori di calcio (es. terapia con vitamina D), la calcemia deve essere controllata e la dose di calcio modificata di conseguenza.

#### *Carbamazepina*

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

#### *Altre interazioni*

I tiazidici possono aumentare l'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido. I medicinali 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 eventi avversi da amantadina. I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici (es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare il loro effetto mielodepressivo.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

#### *Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA)*

L'uso degli 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 piccolo 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 a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad un 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 osservati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Idroclorotiazide*

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione, l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, dell'ipertensione gestazionale o della preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione essenziale in donne in gravidanza eccetto che nelle rare situazioni in cui non sono disponibili altre terapie.

Poiché Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz contiene idroclorotiazide, non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. Si deve passare 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 Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz durante l'allattamento, Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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 o prematuri.

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

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

### Idroclorotiazide

Idroclorotiazide viene escretata nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

### Fertilità

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

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

In relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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**

### Combinazione irbesartan/idroclorotiazide

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

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

La frequenza delle reazioni avverse descritte di seguito è definita secondo la seguente convenzione:

molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). 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>			
<b>Classificazione sistemi e organi</b>	<b>per</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	<i>sistema</i>	Non nota:	casi di reazioni d'ipersensibilità come angioedema, eruzione cutanea,

		orticaria
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Non nota:	iperpotassiemia
<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 cardiache:</i>	Non comune:	sincope, ipotensione, tachicardia, edema
<i>Patologie vascolari:</i>	Non comune:	rossore
<i>Patologie dell'apparato respiratorio, toraciche e mediastiniche:</i>	Non nota:	tosse
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune:	nausea/vomito
	Non comune:	diarrea
	Non nota:	dispepsia, disgeusia
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Non comune:	ittero
	Non nota:	epatite, disfunzione epatica
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Non comune:	gonfiore delle estremità
	Non nota:	artralgia, mialgia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Comune:	disturbi della minzione
	Non nota:	alterazione della funzione renale, inclusi casi isolati di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:</i>	Non comune:	disfunzioni sessuali, cambiamenti nella libido
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede</i>	Comune:	affaticamento

<i>di somministrazione:</i>		
<i>Esami diagnostici:</i>	Comune:	iperazotemia (BUN), aumento della creatinina e della creatinichinasi
	Non comune:	diminuzione dei livelli sierici di potassio e di sodio

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti:

In aggiunta alle reazioni avverse descritte sopra per la combinazione, altre reazioni avverse riportate precedentemente con uno dei componenti possono essere potenziali reazioni avverse con Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz. Nelle Tabelle 2 e 3 che seguono, sono elencate le reazioni avverse riportate con i singoli componenti di Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz.

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<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>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non nota	trombocitopeni

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	Non nota:	anemia aplastica, depressione midollare, neutropenia/agranulocitosi, anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	Non nota:	depressione, disturbi del sonno
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Non nota:	capogiro, parestesie, leggera confusione mentale, irrequietezza
<i>Patologie dell'occhio:</i>	Non nota:	visione offuscata transitoria, xantopsia, miopia acuta e glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso
<i>Patologie cardiache:</i>	Non nota:	aritmie cardiache
<i>Patologie vascolari:</i>	Non nota:	ipotensione posturale
<i>Patologie respiratorie,</i>	Non nota:	difficoltà respiratoria (inclusa polmonite ed edema polmonare)

<i>toraciche e mediastiniche:</i>		
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Non nota:	pancreatite, anoressia, diarrea, costipazione, irritazione gastrica, scialoadenite, perdita dell'appetito
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Non nota:	ittero (ittero colestatico intraepatico)
<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 renali e urinarie:</i>	Non nota:	nefrite interstiziale, disfunzione renale
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non nota	cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Non nota:	febbre
<i>Esami diagnostici:</i>	Non nota:	disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipopotassiemia e iposodiemia, vedere paragrafo 4.4), iperuricemia, glicosuria, iperglicemia, aumento del colesterolo e dei trigliceridi

\*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 dell'idroclorotiazide (soprattutto disordini elettrolitici) possono aumentare con l'incremento graduale del dosaggio di idroclorotiazide.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz. Il paziente deve essere attentamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere 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; potrebbe verificarsi anche bradicardia.

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina-II, associazioni  
Codice ATC: C09DA04

Irbesartan e idroclorotiazide Sandoz 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) la potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che

genera angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. L'irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

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

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

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

In pazienti con ipertensione da lieve a 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 ambulatoriale 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. Quando misurato con monitoraggio ambulatoriale l'effetto valle/picco di irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg è stato del 100%. Misurato col bracciale durante visita ambulatoriale l'effetto valle/picco è stato rispettivamente del 68% e del 76% per irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg e irbesartan/idroclorotiazide 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 irbesartan/idroclorotiazide l'ipertensione rebound non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

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

La risposta a irbesartan/idroclorotiazide non è influenzata dall'età o dal sesso. Come avviene con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, i pazienti neri ipertensi 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.

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

### **Cancro cutaneo non melanoma**

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa  $\geq 50 000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067

soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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 della dose nelle pazienti. I valori di AUC e Cmax dell'irbesartan sono risultati leggermente superiori anche negli anziani ( $\geq 65$  anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita finale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, negli anziani, aggiustamenti della dose. L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5-15 ore.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con  $^{14}\text{C}$ , una quota pari a 80 - 85% della radioattività plasmatica circolante è attribuibile a irbesartan immutato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante glucurono-coniugazione e ossidazione. 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.

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

#### Insufficienza renale

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

#### Insufficienza epatica

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

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

#### Irbesartan/idroclorotiazide

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

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

- modificazioni renali, caratterizzate da lievi aumenti dell'uricemia e della creatininemia, e da iperplasia/ipertrofia dell'apparato juxtaglomerulare, che sono una conseguenza diretta dell'interazione di irbesartan col sistema renina-angiotensina;
- lievi diminuzioni dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito);
- discolorazioni gastriche, ulcere e necrosi focali della mucosa gastrica sono state osservate in pochi ratti in uno studio di tossicità a 6 mesi con irbesartan somministrato alla dose di 90 mg/kg/die, idroclorotiazide 90 mg/kg/die e irbesartan/idroclorotiazide 10/10 mg/kg/die. Queste lesioni non sono state osservate nei macachi;
- diminuzioni della potassiemia dovute all'idroclorotiazide e parzialmente prevenute quando questa era somministrata insieme con irbesartan.

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

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

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

#### Irbesartan

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

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

In studi su ratti maschi e femmine, la fertilità e la capacità riproduttiva non risultavano influenzate anche a dosi orali di irbesartan che causavano una qualche tossicità parentale (da 50 a 650 mg/kg/die), inclusa mortalità alle dosi più alte. Non sono stati osservati effetti significativi sul numero di corpi lutei, impianti o feti vitali alle dosi più alte. Irbesartan non ha influenzato la sopravvivenza, lo sviluppo o la capacità riproduttiva della prole. Studi negli animali indicano che l' irbesartan radiomarcato è rilevato nei feti di ratto e coniglio. Irbesartan viene escreto nel latte dei ratti che allattano.

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

#### Idroclorotiazide

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

Cellulosa microcristallina  
Lattosio monoidrato  
Croscarmellosso sodico  
Silice colloidale anidra  
Ipromellosa 3 mPas  
Cellulosa microcristallina silicizzata  
Magnesio stearato

#### *Rivestimento*

Ipromellosa 6 mPas  
Idrossipropilcellulosa  
Macrogol 6000  
Lattosio monoidrato  
Biossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro (nero e rosso) (E172)  
Talco

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

Blister PVC/PVDC/ALU:  
2 anni.

Blister ALU/ALU:  
3 anni

Flacone in HDPE:  
3 anni

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

#### Blister PVC/PVDC/ALU:

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

#### Blister ALU/ALU:

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

#### Flaconi HDPE:

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

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

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister PVC / PDVC / ALU o blister ALU / ALU e inserite in una scatola o confezionate in un flacone in HDPE con tappo a vite in PP e disidratante al gel di silice.

#### Blister PVC/PVDC/ALU:

7, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100 compresse rivestite con film.

#### Blister ALU/ALU:

7, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100 compresse rivestite con film.

#### Flaconi HDPE:

100, 250 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

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

"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311212

"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311224

"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311236

"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311248

"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311251

"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311263

"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311275

"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311287

"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 041311299

"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311301  
"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311313  
"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311325  
"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311337  
"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311349  
"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311352  
"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311364  
"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311376  
"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 041311388  
"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 041311390  
"300 mg/25 mg compresse rivestite con film" 250 compresse in flacone HDPE AIC n. 041311402

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

Data della prima autorizzazione: 08/11/2012  
Data dell'ultimo rinnovo: 07/11/2017

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



Agenzia Italiana del Farmaco