

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COABESART “150 mg/12,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse

COABESART “300 mg/12,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse

COABESART “300 mg/25 mg compresse rivestite con film” 28 compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide. Eccipiente con effetti noti: 26 mg di lattosio monoidrato per compressa.

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide. Eccipiente con effetti noti: 52 mg di lattosio monoidrato per compressa.

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di irbesartan e 25 mg di idroclorotiazide. Eccipiente con effetti noti: 52 mg di lattosio monoidrato per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

COABESART 150 + 12,5 mg compresse rivestite con film.

Compressa rivestita con film.

Rosa chiaro, oblunga, biconvessa, 14.1x8.1 millimetri

COABESART 300 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film.

Rosa chiaro, oblunga, biconvessa, 17.5x9.4 millimetri

COABESART 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film.

Rosso mattone, oblunga, biconvessa con una linea di frattura.

La linea di frattura è solo per facilitare la rottura, per facilitare la deglutizione e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Questa combinazione a dosaggio fisso è indicata nei pazienti adulti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con irbesartan o idroclorotiazide da soli (vedere paragrafo 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

COABESART può essere preso una volta al giorno, indipendentemente dall'assunzione di 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:

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

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

Quando necessario **COABESART** può essere somministrato con altri medicinali antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Popolazioni speciali

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

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

Pazienti anziani: nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di **COABESART**.

Pazienti pediatrici: a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, l'uso di **COABESART** 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 (vedere il paragrafo 6.1, o ad altre sostanze derivate della sulfonamide (l'idroclorotiazide è una sostanza sulfonamide derivata).
- 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.
- Grave insufficienza epatica, cirrosi biliare e colestasi.

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

4.4. **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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).

Ipotensione - Pazienti ipovolemici: in pazienti ipertesi senza altri fattori di rischio per l'ipotensione **COABESART** 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 **COABESART**.

Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con mono-rene funzionante, e trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con **COABESART**, un effetto simile è prevedibile.

Insufficienza renale e trapianto renale: quando **COABESART** viene usato in pazienti con disfunzione renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di **COABESART** a pazienti con trapianto renale recente. **COABESART** 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 del dosaggio nei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min. Tuttavia nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata (clearance della creatinina ≥ 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: una speciale attenzione è richiesta quando i tiazidici vengono somministrati ai pazienti con insufficienza epatica o malattie epatiche progressive, dato che

lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con **COABESART** nei pazienti con insufficienza epatica.

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

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di **COABESART** 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 adattamento 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 presente in **COABESART**, nessun effetto o effetti minimi sono stati segnalati.

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

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

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

Sebbene si possa verificare ipopotassiemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipopotassiemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, in pazienti sottoposti ad intensa diuresi, in pazienti che ricevano un insufficiente apporto orale di elettroliti e in pazienti in concomitante terapia con corticosteroidi o ACTH. Di contro, per la presenza di irbesartan in **COABESART**, 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 **COABESART** (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

Litio: la combinazione di litio e **COABESART** non è raccomandata (vedere paragrafo "Interazioni").

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

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

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

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

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

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

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

Lattosio: questo medicinale 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.

4.5. **Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Altri antipertensivi: l'effetto antipertensivo di **COABESART** può aumentare con l'uso concomitante di altri antipertensivi. Irbesartan ed idroclorotiazide (a dosaggi fino a 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide) sono stati somministrati con sicurezza con altri

antipertensivi, compresi calcio-antagonisti e beta-bloccanti adrenergici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può determinare ipovolemia e, se questa non viene corretta prima, può comportare il rischio di ipotensione all'inizio della terapia con irbesartan con o senza diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali contenenti aliskiren o ACE-inibitori:

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, 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 sia somministrato in concomitanza con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Simili effetti sono stati finora riportati molto raramente con irbesartan. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici con aumento del rischio di tossicità da litio con **COABESART**. Perciò, la combinazione di litio e **COABESART** non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). In caso di reale necessità della combinazione si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

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

Medicinali influenzati da alterazioni della potassiemia: quando **COABESART** è somministrato in associazione con altri medicinali potenzialmente pericolosi in caso di alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

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

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

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: negli studi clinici, la farmacocinetica dell'irbesartan non è stata influenzata dall'idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente

metabolizzato da CYP2C9 e per una quota minore attraverso la glucuronizzazione. Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin, un medicinale metabolizzato del CYP2C9. Gli effetti degli induttori CYP2C9, come la rifampicina, sulla farmacocinetica dell'irbesartan non sono stati valutati. La farmacocinetica della digossina non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di irbesartan.

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

Alcool: si può verificare il potenziamento dell'ipotensione ortostatica;

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

Colestiramina e colestipolo: l'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza delle resine a scambio anionico. Coabesart dovrebbe 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);

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

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

Miorilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (es. tubocurarina): l'effetto dei rilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti può essere potenziato dall'idroclorotiazide;

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

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

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

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA)

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

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

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

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

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

Idroclorotiazide

Esiste una esperienza limitata con idroclorotiazide durante la gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre. Gli studi su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo d'azione farmacologico di idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre può compromettere la perfusione fetoplacentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

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

Idroclorotiazide non deve essere utilizzato per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza tranne nei rari casi in cui nessun altro trattamento potrebbe essere utilizzato.

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

Allattamento:

Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA)

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di **COABESART** durante l'allattamento, **COABESART** non è raccomandato e trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza stabiliti durante l'allattamento al seno sono da preferire, soprattutto in caso di allattamento di neonati e prematuri.

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

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

Idroclorotiazide

Idroclorotiazide viene escretata nel latte materno in piccole quantità. I tiazidici in dosi elevate provocano diuresi intensa che può inibire la produzione di latte. L'uso di **COABESART** durante l'allattamento non è raccomandato. Se **COABESART** è usato durante l'allattamento, le dosi devono essere le più basse possibili.

Fertilità:

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che **COABESART** influenzi tali capacità. 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:

Tra gli 898 pazienti ipertesi che hanno ricevuto varie dosi di irbesartan/idroclorotiazide (range: 37.5 mg/6.25 mg a 300 mg/25 mg) negli studi controllati con placebo, il 29,5% dei pazienti ha manifestato reazioni avverse. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state capogiri (5,6%), affaticamento (4,9%), nausea/vomito (1,8%), e la minzione (1,4%). In aggiunta aumenti dell'azoto ureico nel sangue (BUN) (2,3%), creatina chinasi (1,7%) e della creatinina (1,1%) sono stati anche comunemente osservati negli studi.

La tabella 1 mostra le reazioni avverse osservate in segnalazioni spontanee e in studi controllati con placebo.

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

Tabella 1: Reazioni avverse da Studi clinici controllati verso placebo e Segnalazioni spontanee *

<i>Esami diagnostici:</i>	Comune:	iperazotemia, aumento della creatinina e della creatinichinasi
	Non comune:	diminuzione dei livelli sierici di potassio e di sodio
<i>Patologie cardiache :</i>	Non comune:	sincope, ipotensione, tachicardia, edema
<i>Patologie del sistema nervoso :</i>	Comune:	capogiro
	Non comune:	capogiro ortostatico
	Non nota:	cefalea
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</i>	Non nota:	tinnito
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Non nota:	tosse
<i>Patologie gastrointestinali :</i>	Comune:	nausea/vomito
	Non comune:	diarrea
	Non nota:	dispepsia, disgeusia
<i>Patologie renali e urinarie :</i>	Comune:	disturbi della minzione
	Non nota:	alterazione della funzione renale, inclusi casi isolati di insufficienza renale in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Non comune:	gonfiore delle estremità
	Non nota:	artralgia, mialgia
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Non nota:	iperpotassiemia
<i>Patologie vascolari :</i>	Non comune:	vampate di calore
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Comune:	affaticamento
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	Non nota:	casi di reazioni d'ipersensibilità come angioedema, rash, orticaria
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Non comune:	Ittero
	Non nota:	epatite, disfunzione epatica
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella :</i>	Non comune:	disfunzioni sessuali, cambiamenti nella libido
* La frequenza delle reazioni avverse riportate da segnalazioni spontanee è indicata come "non nota"		

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 **COABESART**.
Nelle Tabelle 2 e 3 che seguono, sono elencate le reazioni avverse riportate con i singoli componenti di **COABESART**.

<i>Tabella 2: Reazioni avverse riportate con l'uso di irbesartan in monoterapia</i>		
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di</i>	Non	Dolore toracico

somministrazione:	comune:	
Patologie del sistema emolinfopoietico:	Non nota	Trombocitopenia

Tabella 3: Reazioni avverse (indipendentemente dalla relazione col medicinale) riportate con l'uso di idro

Esami diagnostici	Non nota:	disturbi dell'equilibrio elettrolitico (inclusa ipopotassiemia e iposodiemia,
Patologie cardiache :	Non nota:	aritmie cardiache
Patologie del sistema emolinfopoietico :	Non nota:	anemia aplastica, mielodepressione, neutropenia/agranulocitosi, anemia e
Patologie del sistema nervoso :	Non nota:	capogiro, parestesie, sensazione di testa leggera, agitazione
Patologie dell'occhio :	Non nota:	visione offuscata transitoria, xantopsia miopia acuta e glaucoma secondar
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche :	Non nota:	difficoltà respiratoria (inclusa polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali :	Non nota:	pancreatite, anoressia, diarrea, costipazione, irritazione gastrica, sciaload
Patologie renali e urinarie :	Non nota:	nefrite interstiziale, disfunzione renale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	Non nota:	reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica, angioite necrotizzante cutaneo, reazioni di fotosensibilità, rash, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:	Non nota:	debolezza, spasmi muscolari
Patologie vascolari:	Non nota:	ipotensione posturale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione :	Non nota:	febbre
Patologie epatobiliari :	Non nota:	ittero (ittero colestatico intraepatico)
Disturbi psichiatrici :	Non nota:	depressione, disturbi del sonno
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)*	Non nota	cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose

*Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, 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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco [al sito web: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

4.9. **Sovradosaggio**

Sintomi:

Le più probabili manifestazioni del sovradosaggio di irbesartan sono ipotensione e tachicardia; potrebbe verificarsi anche bradicardia.

Sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia, iposodiemia) e disidratazione conseguente a diuresi eccessiva. I segni e sintomi più comuni di 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 prodotti anti-aritmici.

Irbesartan non viene rimosso per emodialisi. Il grado di idroclorotiazide rimossa per emodialisi non è stata stabilita.

Trattamento:

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con **COABESART**. Il paziente deve essere attentamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. Elettroliti sierici e la creatinina devono essere controllati frequentemente. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina, con le sostituzioni di sali e liquidi rapidamente.

5. **PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

5.1. **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II e diuretici.

Codice ATC: C09DA04.

COABESART è un'associazione di un antagonista dei recettori dell'angiotensina-II, l'irbesartan e un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi determina un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in misura maggiore dei singoli componenti. Irbesartan è un antagonista, potente, selettivo del recettore dell'angiotensina II (AT₁ sottotipo) antagonista. Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina II mediati dai recettori AT₁, indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina II (AT₁) provoca un aumento nei livelli plasmatici di renina e angiotensina II, e una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. Potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati nei

pazienti non a rischio di squilibrio elettrolitico (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). L'irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi II), un enzima che genera angiotensina II e degrada anche la bradichinina di metaboliti inattivi. Irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per la sua attività.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo di effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è completamente noto. I tiazidici agiscono sui meccanismi tubulari renali del riassorbimento degli elettroliti, aumentando direttamente l'escrezione di sodio e del cloro in quantità approssimativamente equivalenti. L'azione diuretica di idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente aumento del potassio urinario e perdita di bicarbonato, 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, e l'effetto massimo si verifica in circa 4 ore, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

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

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

In pazienti con ipertensione lieve-moderata la monosomministrazione giornaliera di 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide ha prodotto una riduzione media di 12,9/6,9 mmHg nella pressione arteriosa sistolica/diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione). Il picco antipertensivo viene raggiunto dopo 3-6 ore. Il monitoraggio continuo nelle 24 ore della pressione arteriosa evidenzia che l'associazione 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide in monosomministrazione giornaliera produce una simile riduzione nei valori pressori nelle 24 ore, con una media di riduzione sistolica/diastolica, rispetto al placebo, nelle 24 ore di 15,8/10,0 mmHg. Misurato con monitoraggio continuo nelle 24 ore l'effetto valle/picco di **COABESART** 150 mg/12,5 mg è stato del 100%. Misurato col bracciale durante visita ambulatoriale l'effetto valle/picco è stato del 68% e del 76% per **COABESART** 150 mg/12,5 mg e **COABESART** 300 mg/12,5 mg, rispettivamente. Questi effetti sono stati osservati durante le 24 ore senza eccessivo abbassamento della pressione arteriosa al picco e sono coerenti con gli abbassamenti sicuri ed efficaci ottenuti con somministrazione unica giornaliera. In pazienti non sufficientemente controllati con 25 mg di idroclorotiazide in monoterapia, l'aggiunta di irbesartan ha prodotto una ulteriore riduzione media nei valori sistolici/diastolici, rispetto al placebo, di 11,1/7,2 mmHg.

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

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

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

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

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

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

Il doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone

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 di **COABESART** la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% per l'irbesartan e 50-80% per l'idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità di **COABESART**. 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 10-600 mg, mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale al dosaggio. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg; il meccanismo con cui ciò si determina risulta sconosciuto. La clearance corporea totale e quella renale sono rispettivamente di 157-176 e 3,0-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale di irbesartan è di 11-15 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte entro 3 giorni dall'inizio delle monosomministrazioni giornaliere. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche leggermente superiori nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita né nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono risultati leggermente superiori anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita finale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio. L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5-15 ore.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C , una quota pari a 80-85% della radioattività plasmatica rilevata è attribuibile a irbesartan immutato. Irbesartan viene

metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glucurono-coniugazione. Il principale metabolita circolante (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glucuronide. Studi in vitro indicano che irbesartan viene principalmente ossidato tramite il citocromo P450-enzima CYP2C9; l'isoenzima CYP3A4 ha un effetto trascurabile. L'irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare sia renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan ¹⁴C, 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 verifica anche con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Queste osservazioni sembrano non avere rilevanza sui dosaggi terapeutici di irbesartan/idroclorotiazide impiegati nell'uomo.

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

che non si hanno evidenze di effetti sulla fertilità negli animali o nell'uomo sia con l'irbesartan sia con l'idroclorotiazide, se somministrati da soli. Tuttavia, un altro antagonista dell'angiotensina-II ha influenzato i parametri di fertilità quando somministrato da solo, in studi sugli animali. Queste evidenze sono state osservate anche con basse dosi di questo antagonista dell'angiotensina-II quando è stato somministrato insieme all'idroclorotiazide.

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

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

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

La fertilità e l'attività riproduttiva sono state influenzate negli studi su ratti maschi e femmine, anche a dosi orali di irbesartan che causano tossicità parenterale (da 50 a 650 mg/kg/giorno), inclusa mortalità alle dosi più elevate. Non sono stati osservati effetti significativi sul numero di corpi lutei, impianti o feti vivi. Irbesartan non influenza la sopravvivenza, lo sviluppo o la riproduzione della prole.

Studi sugli animali indicano che l'irbesartan marcato radioattivamente è individuato nei feti di ratti e conigli. L'irbesartan è escreto nel latte dei ratti.

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

Idroclorotiazide: sebbene evidenze non certe di genotossicità e carcinogenicità siano state osservate in alcuni modelli sperimentali, la vasta esperienza di impiego nell'uomo con idroclorotiazide non ha evidenziato una correlazione tra il suo impiego e un aumento di neoplasie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

COABESART 150 mg/12.5 mg e 300 mg/12.5 mg compresse rivestite con film

Nucleo:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Poloxamer 188
Amido di mais pregelatinizzato
Magnesio stearato.

Rivestimento:

Opadry rosa 03A34089:

- Ipromellosa
- Acido stearico
- Titanio biossido (E171)
- Cellulosa microcristallina
- Ossido di ferro giallo (E172)
- Ossido di ferro rosso (E172).

COABESART 300 mg/25 mg compresse rivestite con film

Nucleo:

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Poloxamer 188
Amido di mais pregelatinizzato
Magnesio stearato.

Rivestimento:

Opadry rosa 03A36005:

- Ipromellosa
- Acido stearico
- Titanio biossido (E171)
- Cellulosa microcristallina
- Ossido di ferro rosso (E172)
- Ossido di ferro nero (E172).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni

6.4. precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PE/PVDC/Alluminio

28 compresse.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

SF GROUP S.r.l.
Via Tiburtina, 1143
00156 - Roma (RM)
Italia

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

AIC n..

040951016: "150 mg/12,5 mg, compresse rivestite con film" 28 compresse in Blister PVC/PE/PVDC/Al

040951028: "300 mg/12,5 mg, compresse rivestite con film" 28 compresse in Blister PVC/PE/PVDC/Al

040951030: "300 mg/25 mg, compresse rivestite con film" 28 compresse in Blister PVC/PE/PVDC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08.11.2012

Data del Rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO