

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 26,65 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2775 ingraverat på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Denna kombinationstablett är indicerad för vuxna patienter vars blodtryck ej är tillfredsställande kontrollerat på irbesartan eller hydroklortiazid i monoterapi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

CoAprovel kan tas en gång dagligen, med eller utan föda.

Dostitrering med de enskilda komponenterna (dvs irbesartan och hydroklortiazid) kan rekommenderas.

När det anses kliniskt lämpligt kan direkt byte från monoterapi till de fasta kombinationerna övervägas:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kan ges till patienter vars blodtryck ej är tillfredsställande kontrollerat med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg i monoterapi.
- CoAprovel 300 mg /12,5 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med irbesartan 300 mg eller med CoAprovel 150 mg /12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg /25 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med CoAprovel 300 mg /12,5 mg.

Doser högre än 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gång dagligen kan ej rekommenderas.

Vid behov, kan CoAprovel ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion: p g a innehållet av hydroklortiazid rekommenderas inte CoAprovel till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika är att föredra framför tiazider till denna patientkategori. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion vilkas renala kreatininclearance är ≥ 30 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion: CoAprovel är ej indicerat till patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Tiazider bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre patienter: ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Pediatrik population: CoAprovel rekommenderas inte till barn och ungdomar på grund av att säkerhet och effekt inte har kartlagts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra sulfonamidderivat (hydroklortiazid är ett sulfonamidderivat läkemedel)
- Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Svår njursufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi
- Svår leverinsufficiens, biliär cirros och gallstas
- Samtidig användning av CoAprovel och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotension - Dehydrerade patienter: CoAprovel har i sällsynta fall förknippats med symtomatisk hypotension hos hypertoniker utan andra riskfaktorer för hypotoni. Symtomatisk hypotension kan förväntas uppträda hos patienter med hypovolemi och/eller natriumbrist efter kraftig diuretikabehandling, dietär saltreduktion, diarré eller kräkningar. Innan behandling med CoAprovel påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras.

Njurartärstenos - Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enda fungerande njure, behandlas med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister. Även om detta inte är dokumenterat med CoAprovel, bör en liknande effekt förutses.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation: när CoAprovel användes till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium-, serumkreatinin- och serumurinsyranivåerna. Det finns ingen erfarenhet av behandling med CoAprovel hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation. CoAprovel bör inte användas på patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Tiaziddiuretika-associerad azotemi kan inträffa hos patienter med försämrad njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion vilkas kreatininclearance är ≥ 30 ml/min. Emellertid bör denna kombinationstablett ges med försiktighet till patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance ≥ 30 ml/min men < 60 ml/min).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS): Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Nedsatt leverfunktion: tiazider bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre förändringar av vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet med CoAprovel hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Aorta- mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati: liksom med andra kärldilaterare, skall särskild försiktighet iakttagas hos patienter med aorta- eller mitralklaffstenos, eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati.

Primär aldosteronism: patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av CoAprovel.

Metabola och endokrina effekter: tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Hos diabetiker kan därför dosjustering behöva göras av insulin eller peroral antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan kliniskt manifesteras under tiazidbehandling. Ökningar i kolesterol- och triglyceridnivåer har förknippats med behandling med tiaziddiuretika; emellertid har minimala eller inga effekter rapporterats vid dosen 12,5 mg som CoAprovel, innehåller. Hyperurikemi kan förekomma eller manifest gikt kan utlösas hos vissa patienter som erhåller tiazid-behandling.

Elektrolytrubbningar: i likhet med patienter som får diuretikabehandling, bör periodisk bestämning av serumelektrolyter göras vid lämpliga intervaller.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytförändringar (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på vätske- eller elektrolytförändringar är muntorrhet, törst, svaghet, slöhet, sömnhet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar såsom illamående eller kräkningar. Även om hypokalemi kan utvecklas genom användning av tiaziddiuretika, så kan samtidig behandling med irbesartan reducera diuretikainducerad hypokalemi.

Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter som oralt intager en inadekvat mängd elektrolyter och hos patienter som får samtidig behandling med kortikosterioder eller ACTH. Däremot, beroende på irbesartan-komponenten i CoAprovel, skulle hyperkalemi kunna uppkomma, särskilt vid njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig kontroll av serum-kalium hos risk-patienter rekommenderas.

Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel bör användas med försiktighet tillsammans med CoAprovel (se avsnitt 4.5).

Det finns inga tecken på att irbesartan skulle kunna reducera eller förebygga diuretika-inducerad hyponatremi. Kloridbrist är i allmänhet mild och kräver vanligen inte behandling.

Tiazider kan minska utsöndringen av kalcium i urin och orsaka, i frånvaro av kända rubbningar i kalciummetabolismen, intermitterent och lätt förhöjning av serumkalcium-nivåerna. Uttalad hyperkalcemi kan vara bevis på dold hyperparathyreoidism. Tiazider skall utsättas innan tester av parathyreoideafunktionen genomförs.

Tiazider har visat sig öka utsöndringen av magnesium i urin, vilket kan resultera i hypomagnesemi.

Litium: kombinationen av litium och CoAprovel rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Anti-dopingtest: innehållet av hydroklortiazid i detta läkemedel kan ge ett positivt analysresultat vid doping-test.

Allmänt: hos patienter, vars käriltonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos) har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister, som påverkar detta system förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.5). I likhet med alla blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller slaganfall.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan inträffa hos patienter med eller utan anamnes på allergi eller bronkialastma, men är mest trolig hos patienter med en sådan anamnes.

Försämring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats med användning av tiaziddiuretika.

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats med tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivitetsreaktion uppträder under behandling, rekommenderas att behandlingen avbryts. Om ett återinsättande av diuretikabehandlingen bedöms nödvändig, rekommenderas att utsatta områden skyddas mot sol eller artificiellt UVA.

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Laktos: detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom: sulfonamidläkemedel eller sulfonamidderivat läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Hydroklortiazid är en sulfonamid och endast enstaka fall av akut trångvinkelglaukom har hittills rapporterats med hydroklortiazid. Symtomen inkluderar akut synnedsättning eller okulär smärta vilka vanligtvis uppkommer inom timmar till veckor efter insättandet av läkemedlet. Obehandlad akut trångvinkelglaukom leder till permanent synnedsättning. Den primära behandlingen är att avsluta läkemedelsbehandlingen så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling ska övervägas om det intraokulära trycket kvarstår okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera anamnesticiska uppgifter om sulfonamid- eller pencillinallergi (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra antihypertensiva medel: den antihypertensiva effekten av CoAprovel kan ökas vid samtidig administration av andra antihypertensiva läkemedel. Irbesartan och hydroklortiazid (i doser upp till 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) har med bibehållen säkerhet givits tillsammans med andra antihypertensiva läkemedel inklusive kalcium-antagonister och betareceptorblockerare. Tidigare behandling med högdos-diuretika kan resultera i minskad plasmavolym och risk för hypotension när behandling med irbesartan med eller utan tiaziddiuretika inleds såvida inte den minskade plasmavolymen korrigerats först (se avsnitt 4.4).

Läkemedel innehållande aliskiren och ACE-hämmare: Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Litium: reversibla öknings av serumlitiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare. Liknande effekter har hittills rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Dessutom reduceras litiumclearance av tiazider vilket innebär att risken för litiumtoxicitet skulle kunna vara ökad med CoAprovel. Därför är kombinationen av litium och CoAprovel inte att rekommendera (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms nödvändig rekommenderas noggrann kontroll av serumlitiumnivåerna.

Läkemedel som påverkar kalium: den kaliumutarmande effekten av hydroklortiazid är försvagad genom den kaliumsparande effekten av irbesartan. Denna effekt av hydroklortiazid på serumkalium skulle emellertid kunna förväntas att bli förstärkt av andra läkemedel som förknippats med kaliumförluster och hypokalemi (som t ex andra kalium-diuretika, laxermedel, amfotericin,

karbenoxolon, G penicillin-natrium). Erfarenheter av användning av andra läkemedel, som motverkar renin-angiotensinsystemet, har dock visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel, som kan höja serumkaliumnivåerna (t ex heparinnatrium), kan medföra ökning i serumkalium-koncentrationen. Adekvat monitorering av serumkalium rekommenderas hos riskpatienter (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar: periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när CoAprovel ges med läkemedel som påverkas negativt av störningar i serumkaliumnivåerna (t ex digitalisglykosider, antiarytmika).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: när angiotensin II-antagonister ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAIDs) kan den antihypertensiva effekten försvagas. Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna skall vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Övrig information om interaktioner med irbesartan: i kliniska studier påverkades inte irbesartans farmakokinetik av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseras huvudsakligen av CYP2C9 och i mindre utsträckning genom glukuronidering. Inga signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner observerades då irbesartan gavs samtidigt med warfarin, ett läkemedel som metaboliseras av CYP2C9. Effekten av CYP2C9-inducerare, såsom rifampicin, på irbesartans farmakokinetik har inte utvärderats. Digoxins farmakokinetik påverkades inte vid samtidig administrering av irbesartan.

Övrig information om interaktioner med hydroklortiazid: vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Alkohol: förstärkning av ortostatisk hypotension kan inträffa;

Antidiabetika (orala läkemedel och insulin): dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas (se avsnitt 4.4);

Kolestyramin- och kolestipolresiner: absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare. CoAprovel bör tas minst en timme före eller fyra timmar efter dessa läkemedel;

Kortikosteroider, ACTH: elektrolyt-utarmning, särskilt hypokalemi, kan förstärkas;

Digitalis glykosider: tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi befrämjar uppkomsten av digitalis-inducerade hjärt-arytmier (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida anti-inflammatoriska medel: administrering av icke-steroida anti-inflammatoriska medel kan reducera den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika hos vissa patienter;

Pressorsubstanser (t ex noradrenalin): effekten av pressor-aminer kan minska, men inte i sådan utsträckning att användning av dessa uteslutes;

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel (t ex tubokurarin): effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel kan förstärkas av hydroklortiazid;

Medel mot gikt: dosjusteringar av läkemedel mot gikt kan bli nödvändiga då hydroklortiazid kan höja urinsyranivåerna i serum. Dosökning av probenecid eller sulfapyrazon kan bli nödvändig; samtidigt intag av tiazid-diuretika kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol;

Kalciumsalter: tiaziddiuretika kan öka serumkalciumnivåerna p g a minskad utsöndring. Om kalciumsupplement eller kalciumsparande läkemedel (såsom vitamin D behandling) måste ges, så bör kalciumnivåerna kontrolleras och kalciumdosen justeras i enlighet därmed;

Karbamazepin: samtidig användning av karbamazepin och hydroklortiazid har associerats med risk för symptomatisk hyponatremi. Elektrolyter ska följas upp under samtidig behandling. Om möjligt ska annan klass av diuretika användas;

Andra interaktioner: den hypoglykemiska effekten av beta-blockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider. Antikolinergika (t ex atropin, beperiden) kan öka biotillgängligheten av tiazid-diuretika genom att minska den gastrointestinala motiliteten och magens tömningshastighet. Tiazider kan öka risken för biverkningar orsakat av amantadin. Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel (som t ex cyklofosfamid, metotrexat) samt potentiera deras myelosuppressiva effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

AIIRAs bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). AIIRAs är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Det finns inga kontrollerade epidemiologiska data rörande risken för Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs), men motsvarande risker kan finnas för denna läkemedelgrupp. Om inte fortsatt AIIRAs behandling anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Det finns begränsad erfarenhet av hydroklortiazidbehandling under graviditet, särskilt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på hydroklortiazids farmakologiska verkningsmekanism kan användning under den andra och tredje trimestern påverka placentaperfusionen negativt och ge oönskade effekter på foster och nyfödda såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas mot graviditetsödem, hypertoni under graviditeten eller preeklampsi på grund av risken för att minskad plasmavolym eller nedsatt placentaperfusion uppstår utan att det ger effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av essentiell hypertoni hos gravida kvinnor utom i sällsynta fall där ingen annan behandling kan användas.

Då CoAprovel innehåller hydroklortiazid rekommenderas det inte under första trimestern av graviditeten. Byte till lämplig alternativ behandling bör genomföras före en planerad graviditet.

Amning:

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Eftersom ingen information angående användning av CoAprovel under amning finns, rekommenderas inte CoAprovel utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Det är okänt om irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från råttor har visat att irbesartan och dess metaboliter utsöndras i mjölk (för mer detaljer, se avsnitt 5.3).

Hydroklortiazid:

Små mängder hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk. Höga doser av tiazider orsakar kraftig diures vilket kan hämma mjölkproduktionen. Behandling med CoAprovel under amning rekommenderas ej. Om CoAprovel används under amning ska doserna hållas så låga som möjligt.

Fertilitet:

Irbesartan hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor eller deras avkomma. Råttorna hade behandlats upp till de dosnivåer som inducerade de första tecknen på parental toxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det ej troligt att CoAprovel påverkar denna förmåga. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner, bör hänsyn tagas till att tillfällig yrsel eller trötthet kan inträffa under behandling av hypertoni.

4.8 Biverkningar

Kombinationen irbesartan/hydroklortiazid:

Hos 898 hypertonipatienter som behandlats med olika doser irbesartan/hydroklortiazid (intervall: 37,5 mg/6,25 mg till 300 mg/25 mg) i placebokontrollerade studier upplevde 29,5% av patienterna biverkningar. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var yrsel (5,6%), trötthet (4,9%), illamående/kräkningar (1,8%) och förändrad miktions (1,4%). Vidare var ökning av s-urea (BUN) (2,3%), kreatinkinas (1,7%) och kreatinin (1,1%) vanligt förekommande i studierna.

Tabell 1 visar biverkningar som sågs i spontanrapportering och i placebokontrollerade studier.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i placebokontrollerade studier och spontana rapporter

<i>Undersökningar:</i>	Vanliga:	ökning av s-urea (BUN), kreatinin och kreatinkinas
	Mindre vanliga:	minskat serumkalium och natrium
<i>Hjärtat:</i>	Mindre vanliga:	synkope, hypotoni, takykardi, ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Vanliga:	yrsel
	Mindre vanliga:	ortostatisk yrsel
	Ingen känd frekvens:	huvudvärk
<i>Öron och balansorgan:</i>	Ingen känd frekvens:	tinnitus

<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	illamående/kräkningar diarré dyspepsi, dysgeusi
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Vanliga: Ingen känd frekvens:	förändrad miktion nedsatt njurfunktion, inklusive enstaka fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	svullnad av extremiteter artralgi, myalgi
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens:	hyperkalemi
<i>Blodkärl:</i>	Mindre vanliga:	rodnad
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Vanliga:	trötthet
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	fall av överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria
<i>Lever och gallvägar:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	gulsot hepatit, störd leverfunktion
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mindre vanliga:	sexuell dysfunktion, förändring av libido

Ytterligare information om de enskilda substanserna: förutom de biverkningar som listats ovan för kombinationsprodukten kan andra biverkningar, som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna, utgöra möjliga biverkningar för CoAprovel. Tabell 2 och 3 nedan beskriver biverkningar som rapporterats för de enskilda komponenterna i CoAprovel.

Tabell 2: Biverkningar rapporterade vid användning av **irbesartan** i monoterapi

<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	trombocytopeni
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mindre vanliga:	bröstsmärtor

Tabell 3: Biverkningar rapporterade vid användning av **hydroklortiazid** i monoterapi

<i>Undersökningar:</i>	Ingen känd frekvens:	elektrolytrubbningar (inklusive hypokalemi och hyponatremi, se avsnitt 4.4), hyperurikemi, glukosuri, hyperglukemi, ökad kolesterol- och triglyceridnivåer
<i>Hjärtat:</i>	Ingen känd frekvens:	hjärtarytmier
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	aplastisk anemi, benmärgsdepression, neutropeni/agranulocytos, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	vertigo, parestesier, yrsel, rastlöshet
<i>Ögon:</i>	Ingen känd frekvens:	övergående dimsyn, xantopsi, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	andningspåverkan (inkluderande pneumoni och lungödem)
<i>Magtarmkanalen:</i>	Ingen känd frekvens:	pankreatit, anorexi, diarré, obstipation, magbesvär, sialoadenit, aptitförlust

<i>Njurar och urinvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	interstitiell nefrit, njursvikt
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	Ingen känd frekvens:	anafylaktiska reaktioner, toxisk epidermal nekrolys, nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit), kutan lupus erytematosus-liknande hudreaktioner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaktioner, hudutslag, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Ingen känd frekvens:	svaghet, muskelkramper
<i>Blodkärl:</i>	Ingen känd frekvens:	postural hypotension
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Ingen känd frekvens:	feber
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	gulsot (intrahepatisk gallstas)
<i>Psykiska störningar:</i>	Ingen känd frekvens:	depression, sömnstörningar

Dosberoende biverkningar av hydroklortiazid (särskilt elektrolytrubbningar) kan öka då dosen hydroklortiazid höjs.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns om behandling av överdosering med CoAprovel. Patienten skall övervakas noggrant, och behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande. Hanteringen beror på tiden sedan intagandet och symtomens svårighetsgrad. Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning och/eller magsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin bör följas frekvent. Om hypotension inträffar, bör patienten läggas ner, och snabbt tillföras salt och volymersättningsmedel.

De troligaste effekterna av överdosering med irbesartan kan förväntas vara hypotension och takykardi; bradykardi skulle också kunna inträffa.

Överdoser med hydroklortiazid är associerad med elektrolytutarmning (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering som ett resultat av alltför stark diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och dåsighet. Hypokalemi kan resultera i muskelspasmer och/eller accentuera arytmier i samband med samtidigt bruk av digitalis eller vissa antiarytmiska läkemedel.

Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys. I vilken mån hydroklortiazid avlägsnas genom hemodialys är inte fastställt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin-II receptor antagonist, kombination
ATC-kod: C09DA04.

CoAprovel är en kombination av en angiotensin-II receptor antagonist, irbesartan, och ett tiazid-diuretikum, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa substanser har en additiv blodtryckssänkande effekt, genom att reducera blodtrycket mer än de enskilda komponenterna var för sig.

Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT₁). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT₁ receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT₁) receptorerna ger ökning av i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationerna. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser hos patienter utan risk för obalans i elektrolyterna (se avsnitt 4.4 och 4.5). Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Verkningsmekanismen för den antihypertensiva effekten av ett tiaziddiuretikum är ej fullständigt känd. Tiazider påverkar den tubulära återabsorptionen av elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma omfattning. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid reducerar plasmavolymen, ökar plasmareninaktiviteten, ökar aldosteronutsöndringen, vilket resulterar i ökade förluster av kalium och bikarbonat genom urinen och minskade serumkaliumnivåer. Troligen på grund av blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, tenderar en samtidig administrering av irbesartan att motverka förlusten av kalium som förknippas med tiaziddiuretika. Efter oral administrering av hydroklortiazid, påbörjas diuresen inom 2 timmar, når sitt maximum efter ungefär 4 timmar och kvarstår under 6 till 12 timmar.

Kombinationen av hydroklortiazid och irbesartan ger dosrelaterade additiva blodtryckssänkningar inom rekommenderat dosintervall. Tillägg av 12,5 mg hydroklortiazid till 300 mg irbesartan en gång dagligen till patienter som ej kontrollerats tillräckligt på 300 mg irbesartan enbart gav en ytterligare placebo-korrigerad diastolisk blodtryckssänkning vid dalvärdet (24 timmar efter dosering) på 6,1 mm Hg. Kombinationen av 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid ger totalt sett en placebokorrigerad systolisk/diastolisk sänkning på upp till 13,6/11,5 mm Hg.

Begränsade kliniska data (7 av 22 patienter) tyder på att patienter som inte kontrolleras med kombinationen 300 mg/12,5 mg kan göra detta då dosen ökas till 300 mg/25 mg. Hos dessa patienter observerades en ytterligare blodtryckssänkande effekt, både systoliskt (SBP) och diastoliskt (DBP) (13,3 respektive 8,3 mm Hg).

Dosering en gång dagligen med 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid gav en systolisk/diastolisk placebokorrigerad blodtryckssänkning vid dalvärdet (24 timmar efter dosintag) på i medeltal 12,9/6,9 mm Hg hos patienter med mild till måttlig hypertoni. Den maximala effekten erhålles inom 3-6 timmar. Ambulatorisk blodtrycksuppföljning har visat att kombinationen 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid givet en gång dagligen ger en jämn reduktion av blodtrycket under en 24-timmars period med en genomsnittlig 24 timmars placebokorrigerad systolisk/diastolisk blodtryckssänkning på 15,8/10 mm Hg. Vid ambulatorisk blodtrycksuppföljning var dalvärdet i förhållande till den maximala effekten av CoAprovel 150 mg/12,5 mg 100%. Mätt med blodtrycksmanschett under mottagningsbesök var dalvärdet i förhållande till maximal effekt 68% och 76% för CoAprovel 150 mg/12,5 mg respektive CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Dessa 24-timmars effekter observerades utan alltför kraftiga maximala blodtryckseffekter och är förenliga med säker och effektiv blodtryckssänkning över doseringsintervallet en gång dagligen.

Hos patienter som inte adekvat kunnat kontrolleras på 25 mg hydroklortiazid enbart, ger tillägg av irbesartan en ytterligare placebo-korrigerad systolisk/diastolisk reduktion av blodtrycket på i medeltal 11,1/7,2 mm Hg.

Den blodtryckssänkande effekten av irbesartan i kombination med hydroklortiazid är märkbar efter första dosen och har till stor del framträtt inom 1-2 veckor, med maximal effekt inom 6-8 veckor. I långtidsstudier har effekten av irbesartan/hydroklortiazid bibehållits i mer än ett år. Även om detta ej specifikt studerats med CoAprovel har ”Rebound”-hypertoni ej observerats med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinationen av irbesartan och hydroklortiazid på morbiditet och mortalitet har ej studerats. Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid reducerar risken för kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Det föreligger ingen skillnad i terapi svar med CoAprovel oavsett ålder eller kön. Som för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet, har svarta hypertoner en märkbart sämre respons på irbesartan i monoterapi. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen) är den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som den hos icke-svarta patienter.

Effekt och säkerhet av CoAprovel som initial behandling vid grav hypertoni (definierad som SeDBP \geq 110 mmHg) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, 8-veckors multicenterstudie med parallella grupper och aktiv kontroll. Totalt 697 patienter randomiserades i förhållandet 2:1 till antingen irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller till irbesartan 150 mg och upptitrerades (utan att mäta effekten av den lägre dosen) efter en vecka till irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller till irbesartan 300 mg.

Studien inkluderade 58% män. Patienternas medelålder var 52,5 år, 13% var \geq 65 år och endast 2% var \geq 75 år gamla. Tolv procent (12%) av patienterna var diabetiker, 34% hade hyperlipidemi och den vanligaste hjärtkärl-sjukdomen var stabil angina pectoris hos 3,5% av deltagarna.

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP $<$ 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2%) av patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP $<$ 90 mmHg jämfört med 33,2% av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/113 mmHg i vardera behandlingsgrupp och sänkningarna i SeSBP/SeDBP efter 5 veckor var 30,8/24,0 mmHg och 21,1/19,3 mmHg för irbesartan/hydroklortiazid respektive irbesartan ($p < 0,0001$).

Typ och frekvens av de biverkningar som rapporterades hos patienter behandlade med kombinationen var jämförbar med biverkningsprofilen för patienter i monoterapi. Under den 8 veckor långa behandlingsperioden rapporterades inga fall av synkope i någon av behandlingsgrupperna. Det var 0,6% och 0% av patienterna som rapporterade hypotoni och 2,8% och 3,1% av patienterna som rapporterade yrsel som biverkan i kombinations- respektive monoterapigruppen.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig administrering av hydroklortiazid och irbesartan har ingen effekt på respektive läkemedels farmakokinetik.

Irbesartan och hydroklortiazid är oralt verksamma läkemedel som inte kräver biotransformering för att utöva aktivitet. Efter oral administrering av CoAprovel är den absoluta biotillgängligheten 60-80% och 50-80% för irbesartan respektive hydroklortiazid. Föda påverkar ej biotillgängligheten av CoAprovel. Maximala plasmakoncentrationen uppnås 1,5-2 timmar efter oral administrering för irbesartan och efter 1-2,5 timmar för hydroklortiazid.

Plasmaproteinbindningen för irbesartan är cirka 96% med försumbar bindning till blodcellskomponenterna. Distributionsvolymen för irbesartan är 53-93 liter. Hydroklortiazid är proteinbundet till 68% i plasma, och den skenbara distributionsvolymen är 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan uppvisar linjär och dosproportionell farmakokinetik i dosområdet 10-600 mg. En proportionellt mindre ökning av den orala absorptionen observerades vid doser över 600 mg; orsaken till detta är okänd. Totala och renala clearance är 157-176 respektive 3-3,5 ml/min. Den terminala halveringstiden vid elimination av irbesartan är 11-15 timmar. Steady state för plasmakoncentrationen uppnås inom 3 dagar efter påbörjande av dosering en gång dagligen. Begränsad ackumulation av irbesartan (< 20%) ses i plasma efter upprepade doser en gång dagligen. I en studie har något högre plasmakoncentrationer av irbesartan observerats hos kvinnliga hypertoniker. Det förelåg emellertid ingen skillnad i halveringstid och ackumulation av irbesartan. Dosjustering är ej nödvändig för kvinnliga patienter. AUC och C_{max} värden för irbesartan var också något högre för äldre patienter (≥ 65 år) än för yngre (18-40 år). Den terminala halveringstiden var dock inte signifikant förändrad. Dosjusteringar är ej nödvändiga hos äldre patienter. Halveringstiden i medeltal i plasma för hydroklortiazid har rapporterats variera mellan 5-15 timmar.

Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzymet CYP3A4 har försumbar effekt. Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan återfinns cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen. Hydroklortiazid metaboliseras ej men utsöndras snabbt genom njurarna. Minst 61% av oral dos elimineras oförändrad inom 24 timmar. Hydroklortiazid passerar placenta-, men ej blodhjärnbarriären, och utsöndras i bröstmjolk.

Nedsatt njurfunktion: hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter i hemodialys är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys. Hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min har halveringstiden för elimination av hydroklortiazid rapporterats öka till 21 timmar.

Nedsatt leverfunktion: hos patienter med mild till måttlig cirros är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Studier har ej genomförts på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irbesartan/hydroklortiazid: den potentiella toxiciteten av irbesartan/hydroklortiazid kombinationen efter oral administrering utvärderades hos råttor och macaque-apor i studier på upp till 6 månader. Inga toxikologiska fynd av betydelse för terapeutisk användning hos människor sågs. Följande förändringar, observerade hos råttor och macaque-apor, som fick irbesartan/hydroklortiazid i kombinationen 10/10 och 90/90 mg/kg/dag, sågs också med ett av de två läkemedlen enbart och/eller

var sekundära till minskningen i blodtryck (inga signifikanta toxikologiska interaktioner observerades):

- njurförändringar, karakteriserade av lätta ökning av serumurea och kreatinin och hyperplasi/hypertrofi av den juxtaglomerulära apparaten, vilket är en direkt följd av interaktioner av irbesartan med renin-angiotensin-systemet;
- lätta sänkning av erytrocyt-parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit);
- färgförändring, sår och fokal nekros av magslemhinnan observerades hos få råttor i en 6-månaders toxicitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag, och irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Dessa lesioner observerades inte hos macaque-apor.
- minskningar av serumkalium på grund av hydroklortiazid, delvis förhindrade när hydroklortiazid gavs i kombination med irbesartan.

De flesta av de ovan nämnda effekterna tycks bero på den farmakologiska aktiviteten av irbesartan (blockad av angiotensin-II-inducerad hämning av reninfrisättning, med stimulering av de reninproducerande cellerna) och förekommer även med hämmare av ACE. Dessa fynd tycks ej ha någon betydelse för användning av terapeutiska doser av irbesartan/hydroklortiazid på människa.

Inga teratogena effekter har observerats hos råttor som givits irbesartan och hydroklortiazid i kombination i doser som givit toxicitet hos modern. Effekten av kombinationen av irbesartan/hydroklortiazid på fertiliteten har ej utvärderats i djurstudier, eftersom det inte finns några tecken på negativa effekter på fertiliteten på djur eller människa med vare sig irbesartan eller hydroklortiazid givet enbart. Emellertid har en annan angiotensin-II antagonist, administrerad för sig, påverkat fertilitetsparametrar hos djur. Dessa fynd observerades också med lägre doser av denna angiotensin-II antagonist när denna gavs i kombination med hydroklortiazid.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet eller klastogenicitet med kombinationen irbesartan/hydroklortiazid. Den carcinogena potentialen med irbesartan och hydroklortiazid i kombination har ej utvärderats i djurstudier.

Irbesartan: inga tecken på systemtoxicitet eller onormal toxicitet på målorgan förelåg vid kliniskt relevanta doser. I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos råttor och ≥ 100 mg/kg/dag hos macaque-apor) en sänkning av laboratorievärden för röda blodkroppar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit). Hos råttor och macaque-apor inducerade irbesartan i mycket höga doser (≥ 500 mg/kg/dag) degenerativa förändringar i njurarna (såsom interstitiell nefrit, tubulär dilatation, basofila tubuli, ökade plasmakoncentrationer av urinämne och kreatinin) vilka anses sekundära till den hypotensiva effekten av läkemedlet som medförde minskad renal perfusion. Vidare inducerade irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulära cellerna (hos råttor vid doser ≥ 90 mg/kg/dag, hos macaque-apor vid doser på ≥ 10 mg/kg/dag). Alla dessa förändringar ansågs orsakade av den farmakologiska effekten av irbesartan. Vid terapeutiska doser av irbesartan till människa, synes hyperplasin/hypertrofin av de juxtaglomerulära cellerna ej ha någon relevans.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rätt- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

Djurstudier med irbesartan visade på rättfoster övergående toxiska effekter (förstorat njurbäcken, hydrouretär eller subkutant ödem), som försvann efter födseln. Hos kaniner observerades abort eller tidig resorption vid doser, som hos modern orsakade signifikant toxicitet inklusive död. Inga teratogena effekter sågs hos råttor eller kanin.

Hydroklortiazid: även om osäkra tecken på genotoxicitet eller karcinogenicitet setts i en del experimentella modeller, så har omfattande klinisk erfarenhet med hydroklortiazid ej visat på ett samband mellan dess användning och en ökning av cancer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Vattenhaltig kolloidal kiseldioxid
Pregelatiniserad majsstärkelse
Röd och gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 28 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 56 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 98 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 56 x 1 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/086/001-003
EU/1/98/086/007
EU/1/98/086/009

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 15 oktober 1998

Datum för senaste förnyelse: 15 oktober 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 65,8 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2776 ingraverat på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Denna kombinationstablett är indicerad för vuxna patienter vars blodtryck ej är tillfredsställande kontrollerat på irbesartan eller hydroklortiazid i monoterapi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

CoAprovel kan tas en gång dagligen, med eller utan föda.

Dostitrering med de enskilda komponenterna (dvs irbesartan och hydroklortiazid) kan rekommenderas.

När det anses kliniskt lämpligt kan direkt byte från monoterapi till de fasta kombinationerna övervägas:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kan ges till patienter vars blodtryck ej är tillfredsställande kontrollerat med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg i monoterapi.
- CoAprovel 300 mg /12,5 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med irbesartan 300 mg eller med CoAprovel 150 mg /12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg /25 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med CoAprovel 300 mg /12,5 mg.

Doser högre än 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gång dagligen kan ej rekommenderas.

Vid behov, kan CoAprovel ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.5, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion: p g a innehållet av hydroklortiazid rekommenderas inte CoAprovel till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika är att föredra framför tiazider till denna patientkategori. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion vilkas renala kreatininclearance är ≥ 30 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion: CoAprovel är ej indicerat till patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Tiazider bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre patienter: ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Pediatrik population: CoAprovel rekommenderas inte till barn och ungdomar på grund av att säkerhet och effekt inte har kartlagts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra sulfonamidderivat (hydroklortiazid är ett sulfonamidderivat läkemedel)
- Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Svår njursufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi
- Svår leverinsufficiens, biliär cirros och gallstas
- Samtidig användning av CoAprovel och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotension - Dehydrerade patienter: CoAprovel har i sällsynta fall förknippats med symtomatisk hypotension hos hypertoniker utan andra riskfaktorer för hypotoni. Symtomatisk hypotension kan förväntas uppträda hos patienter med hypovolemi och/eller natriumbrist efter kraftig diuretikabehandling, dietär saltreduktion, diarré eller kräkningar. Innan behandling med CoAprovel påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras.

Njurartärstenos - Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enda fungerande njure, behandlas med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister. Även om detta inte är dokumenterat med CoAprovel, bör en liknande effekt förutses.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation: när CoAprovel användes till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium-, serumkreatinin- och serumurinsyranivåerna. Det finns ingen erfarenhet av behandling med CoAprovel hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation. CoAprovel bör inte användas på patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Tiaziddiuretika-associerad azotemi kan inträffa hos patienter med försämrad njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion vilkas kreatininclearance är ≥ 30 ml/min. Emellertid bör denna kombinationstablett ges med försiktighet till patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance ≥ 30 ml/min men < 60 ml/min).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS): Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Nedsatt leverfunktion: tiazider bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre förändringar av vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet med CoAprovel hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Aorta- mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati: liksom med andra kärldilaterare, skall särskild försiktighet iakttagas hos patienter med aorta- eller mitralklaffstenos, eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati.

Primär aldosteronism: patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av CoAprovel.

Metabola och endokrina effekter: tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Hos diabetiker kan därför dosjustering behöva göras av insulin eller peroral antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan kliniskt manifesteras under tiazidbehandling. Ökningar i kolesterol- och triglyceridnivåer har förknippats med behandling med tiaziddiuretika; emellertid har minimala eller inga effekter rapporterats vid dosen 12,5 mg som CoAprovel, innehåller. Hyperurikemi kan förekomma eller manifest gikt kan utlösas hos vissa patienter som erhåller tiazidbehandling.

Elektrolytrubbningar: i likhet med patienter som får diuretikabehandling, bör periodisk bestämning av serumelektrolyter göras vid lämpliga intervaller.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytförändringar (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på vätske- eller elektrolytförändringar är muntorrhet, törst, svaghet, slöhet, sömnhet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar såsom illamående eller kräkningar. Även om hypokalemi kan utvecklas genom användning av tiaziddiuretika, så kan samtidig behandling med irbesartan reducera diuretikainducerad hypokalemi.

Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter som oralt intager en inadekvat mängd elektrolyter och hos patienter som får samtidig behandling med kortikosterioder eller ACTH. Däremot, beroende på irbesartan-komponenten i CoAprovel, skulle hyperkalemi kunna uppkomma, särskilt vid njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig kontroll av serum-kalium hos risk-patienter rekommenderas.

Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel bör användas med försiktighet tillsammans med CoAprovel (se avsnitt 4.5).

Det finns inga tecken på att irbesartan skulle kunna reducera eller förebygga diuretika-inducerad hyponatremi. Kloridbrist är i allmänhet mild och kräver vanligen inte behandling.

Tiazider kan minska utsöndringen av kalcium i urin och orsaka, i frånvaro av kända rubbningar i kalciummetabolismen, intermitterent och lätt förhöjning av serumkalcium-nivåerna. Uttalad hyperkalcemi kan vara bevis på dold hyperparathyreoidism. Tiazider skall utsättas innan tester av parathyreoideafunktionen genomförs.

Tiazider har visat sig öka utsöndringen av magnesium i urin, vilket kan resultera i hypomagnesemi.

Litium: kombinationen av litium och CoAprovel rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Anti-dopingtest: innehållet av hydroklortiazid i detta läkemedel kan ge ett positivt analysresultat vid doping-test.

Allmänt: hos patienter, vars käriltonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos) har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister, som påverkar detta system förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.5). I likhet med alla blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller slaganfall.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan inträffa hos patienter med eller utan anamnes på allergi eller bronkialastma, men är mest trolig hos patienter med en sådan anamnes.

Försämring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus har rapporterats med användning av tiaziddiuretika.

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats med tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivitetsreaktion uppträder under behandling, rekommenderas att behandlingen avbryts. Om ett återinsättande av diuretikabehandlingen bedöms nödvändig, rekommenderas att utsatta områden skyddas mot sol eller artificiellt UVA.

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Laktos: detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom: sulfonamidläkemedel eller sulfonamidderivat läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Hydroklortiazid är en sulfonamid och endast enstaka fall av akut trångvinkelglaukom har hittills rapporterats med hydroklortiazid. Symtomen inkluderar akut synnedsättning eller okulär smärta vilka vanligtvis uppkommer inom timmar till veckor efter insättandet av läkemedlet. Obehandlad akut trångvinkelglaukom leder till permanent synnedsättning. Den primära behandlingen är att avsluta läkemedelsbehandlingen så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling ska övervägas om det intraokulära trycket kvarstår okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera anamnestiska uppgifter om sulfonamid- eller pencillinallergi (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra antihypertensiva medel: den antihypertensiva effekten av CoAprovel kan ökas vid samtidig administration av andra antihypertensiva läkemedel. Irbesartan och hydroklortiazid (i doser upp till 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) har med bibehållen säkerhet givits tillsammans med andra antihypertensiva läkemedel inklusive kalcium-antagonister och betareceptorblockerare. Tidigare behandling med högdos-diuretika kan resultera i minskad plasmavolym och risk för hypotension när behandling med irbesartan med eller utan tiaziddiuretika inleds såvida inte den minskade plasmavolymen korrigerats först (se avsnitt 4.4).

Läkemedel innehållande aliskiren och ACE-hämmare: Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Litium: reversibla öknings av serumlitiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare. Liknande effekter har hittills rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Dessutom reduceras litiumclearance av tiazider vilket innebär att risken för litiumtoxicitet skulle kunna vara ökad med CoAprovel. Därför är kombinationen av litium och CoAprovel inte att rekommendera (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms nödvändig rekommenderas noggrann kontroll av serumlitiumnivåerna.

Läkemedel som påverkar kalium: den kaliumutarmande effekten av hydroklortiazid är försvagad genom den kaliumsparande effekten av irbesartan. Denna effekt av hydroklortiazid på serumkalium skulle emellertid kunna förväntas att bli förstärkt av andra läkemedel som förknippats med kaliumförluster och hypokalemi (som t ex andra kalium-diuretika, laxermedel, amfotericin,

karbenoxolon, G penicillin-natrium). Erfarenheter av användning av andra läkemedel, som motverkar renin-angiotensinsystemet, har dock visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel, som kan höja serumkaliumnivåerna (t ex heparinnatrium), kan medföra ökning i serumkalium-koncentrationen. Adekvat monitorering av serumkalium rekommenderas hos riskpatienter (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar: periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när CoAprovel ges med läkemedel som påverkas negativt av störningar i serumkaliumnivåerna (t ex digitalisglykosider, antiarytmika).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: när angiotensin II-antagonister ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAIDs) kan den antihypertensiva effekten försvagas.

Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna skall vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Övrig information om interaktioner med irbesartan: i kliniska studier påverkades inte irbesartans farmakokinetik av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseras huvudsakligen av CYP2C9 och i mindre utsträckning genom glukuronidering. Inga signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner observerades då irbesartan gavs samtidigt med warfarin, ett läkemedel som metaboliseras av CYP2C9. Effekten av CYP2C9-inducerare, såsom rifampicin, på irbesartans farmakokinetik har inte utvärderats. Digoxins farmakokinetik påverkades inte vid samtidig administrering av irbesartan.

Övrig information om interaktioner med hydroklortiazid: vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Alkohol: förstärkning av ortostatisk hypotension kan inträffa;

Antidiabetika (orala läkemedel och insulin): dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas (se avsnitt 4.4);

Kolestyramin- och kolestipolresiner: absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare. CoAprovel bör tas minst en timme före eller fyra timmar efter dessa läkemedel;

Kortikosteroider, ACTH: elektrolyt-utarmning, särskilt hypokalemi, kan förstärkas;

Digitalis glykosider: tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi befrämjar uppkomsten av digitalis-inducerade hjärt-arytmier (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida anti-inflammatoriska medel: administrering av icke-steroida anti-inflammatoriska medel kan reducera den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika hos vissa patienter;

Pressorsubstanser (t ex noradrenalin): effekten av pressor-aminer kan minska, men inte i sådan utsträckning att användning av dessa uteslutes;

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel (t ex tubokurarin): effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel kan förstärkas av hydroklortiazid;

Medel mot gikt: dosjusteringar av läkemedel mot gikt kan bli nödvändiga då hydroklortiazid kan höja urinsyranivåerna i serum. Dosökning av probenecid eller sulfapyrazon kan bli nödvändig; samtidigt intag av tiazid-diuretika kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol;

Kalciumsalter: tiaziddiuretika kan öka serumkalciumnivåerna p g a minskad utsöndring. Om kalciumsupplement eller kalciumsparande läkemedel (såsom vitamin D behandling) måste ges, så bör kalciumnivåerna kontrolleras och kalciumdosen justeras i enlighet därmed;

Karbamazepin: samtidig användning av karbamazepin och hydroklortiazid har associerats med risk för symptomatisk hyponatremi. Elektrolyter ska följas upp under samtidig behandling. Om möjligt ska annan klass av diuretika användas;

Andra interaktioner: den hypoglykemiska effekten av beta-blockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider. Antikolinergika (t ex atropin, beperiden) kan öka biotillgängligheten av tiazid-diuretika genom att minska den gastrointestinala motiliteten och magens tömningshastighet. Tiazider kan öka risken för biverkningar orsakat av amantadin. Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel (som t ex cyklofosfamid, metotrexat) samt potentiera deras myelosuppressiva effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

AIIRAs bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). AIIRAs är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Det finns inga kontrollerade epidemiologiska data rörande risken för Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs), men motsvarande risker kan finnas för denna läkemedelgrupp. Om inte fortsatt AIIRAs behandling anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Det finns begränsad erfarenhet av hydroklortiazidbehandling under graviditet, särskilt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på hydroklortiazids farmakologiska verkningsmekanism kan användning under den andra och tredje trimestern påverka placentaperfusionen negativt och ge oönskade effekter på foster och nyfödda såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas mot graviditetsödem, hypertoni under graviditeten eller preeklampsi på grund av risken för att minskad plasmavolym eller nedsatt placentaperfusion uppstår utan att det ger effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av essentiell hypertoni hos gravida kvinnor utom i sällsynta fall där ingen annan behandling kan användas.

Då CoAprovel innehåller hydroklortiazid rekommenderas det inte under första trimestern av graviditeten. Byte till lämplig alternativ behandling bör genomföras före en planerad graviditet.

Amning:

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Eftersom ingen information angående användning av CoAprovel under amning finns, rekommenderas inte CoAprovel utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Det är okänt om irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från råttor har visat att irbesartan och dess metaboliter utsöndras i mjölk (för mer detaljer, se avsnitt 5.3).

Hydroklortiazid:

Små mängder hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk. Höga doser av tiazider orsakar kraftig diures vilket kan hämma mjölkproduktionen. Behandling med CoAprovel under amning rekommenderas ej. Om CoAprovel används under amning ska doserna hållas så låga som möjligt.

Fertilitet:

Irbesartan hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor eller deras avkomma. Råttorna hade behandlats upp till de dosnivåer som inducerade de första tecknen på parental toxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det ej troligt att CoAprovel påverkar denna förmåga. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner, bör hänsyn tagas till att tillfällig yrsel eller trötthet kan inträffa under behandling av hypertoni.

4.8 Biverkningar

Kombinationen irbesartan/hydroklortiazid:

Hos 898 hypertonipatienter som behandlats med olika doser irbesartan/hydroklortiazid (intervall: 37,5 mg/6,25 mg till 300 mg/25 mg) i placebokontrollerade studier upplevde 29,5% av patienterna biverkningar. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var yrsel (5,6%), trötthet (4,9%), illamående/kräkningar (1,8%) och förändrad miktions (1,4%). Vidare var ökning av s-urea (BUN) (2,3%), kreatinkinas (1,7%) och kreatinin (1,1%) vanligt förekommande i studierna.

Tabell 1 visar biverkningar som sågs i spontanrapportering och i placebokontrollerade studier.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i placebokontrollerade studier och spontana rapporter

<i>Undersökningar:</i>	Vanliga:	ökning av s-urea (BUN), kreatinin och kreatinkinas
	Mindre vanliga:	minskat serumkalium och natrium
<i>Hjärtat:</i>	Mindre vanliga:	synkope, hypotoni, takykardi, ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Vanliga:	yrsel
	Mindre vanliga:	ortostatisk yrsel
	Ingen känd frekvens:	huvudvärk
<i>Öron och balansorgan:</i>	Ingen känd frekvens:	tinnitus

<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	illamående/kräkningar diarré dyspepsi, dysgeusi
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Vanliga: Ingen känd frekvens:	förändrad miktion nedsatt njurfunktion, inklusive enstaka fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	svullnad av extremiteter artralgi, myalgi
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens:	hyperkalemi
<i>Blodkärl:</i>	Mindre vanliga:	rodnad
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Vanliga:	trötthet
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	fall av överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria
<i>Lever och gallvägar:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	gulsot hepatit, störd leverfunktion
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mindre vanliga:	sexuell dysfunktion, förändring av libido

Ytterligare information om de enskilda substanserna: förutom de biverkningar som listats ovan för kombinationsprodukten kan andra biverkningar, som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna, utgöra möjliga biverkningar för CoAprovel. Tabell 2 och 3 nedan beskriver biverkningar som rapporterats för de enskilda komponenterna i CoAprovel.

Tabell 2: Biverkningar rapporterade vid användning av **irbesartan** i monoterapi

<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	trombocytopeni
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mindre vanliga:	bröstsmärtor

Tabell 3: Biverkningar rapporterade vid användning av **hydroklortiazid** i monoterapi

<i>Undersökningar:</i>	Ingen känd frekvens:	elektrolytrubbningar (inklusive hypokalemi och hyponatremi, se avsnitt 4.4), hyperurikemi, glukosuri, hyperglukemi, ökade kolesterol- och triglyceridnivåer
<i>Hjärtat:</i>	Ingen känd frekvens:	hjärtarytmier
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	aplastisk anemi, benmärgsdepression, neutropeni/agranulocytos, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	vertigo, parestesier, yrsel, rastlöshet
<i>Ögon:</i>	Ingen känd frekvens:	övergående dimsyn, xantopsi, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	andningspåverkan (inkluderande pneumoni och lungödem)
<i>Magtarmkanalen:</i>	Ingen känd frekvens:	pankreatit, anorexi, diarré, obstipation, magbesvär, sialoadenit, aptitförlust
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	interstitiell nefrit, njursvikt

<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	Ingen känd frekvens:	anafylaktiska reaktioner, toxisk epidermal nekrolys, nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit), kutan lupus erytematosus-liknande hudreaktioner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaktioner, hudutslag, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Ingen känd frekvens:	svaghet, muskelkramper
<i>Blodkärl:</i>	Ingen känd frekvens:	postural hypotension
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Ingen känd frekvens:	feber
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	gulsot (intrahepatisk gallstas)
<i>Psykiska störningar:</i>	Ingen känd frekvens:	depression, sömnstörningar

Dosberoende biverkningar av hydroklortiazid (särskilt elektrolytrubbningar) kan öka då dosen hydroklortiazid höjs.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns om behandling av överdosering med CoAprovel. Patienten skall övervakas noggrant, och behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande. Hanteringen beror på tiden sedan intagandet och symtomens svårighetsgrad. Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning och/eller magsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin bör följas frekvent. Om hypotension inträffar, bör patienten läggas ner, och snabbt tillföras salt och volymersättningsmedel.

De troligaste effekterna av överdosering med irbesartan kan förväntas vara hypotension och takykardi; bradykardi skulle också kunna inträffa.

Överdoser med hydroklortiazid är associerad med elektrolytutarmning (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering som ett resultat av alltför stark diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och dåsighet. Hypokalemi kan resultera i muskelspasmer och/eller accentuera arytmier i samband med samtidigt bruk av digitalis eller vissa antiarytmiska läkemedel.

Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys. I vilken mån hydroklortiazid avlägsnas genom hemodialys är inte fastställt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin-II receptor antagonist, kombination
ATC-kod: C09DA04.

CoAprovel är en kombination av en angiotensin-II receptor antagonist, irbesartan, och ett tiazid-diuretikum, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa substanser har en additiv blodtryckssänkande effekt, genom att reducera blodtrycket mer än de enskilda komponenterna var för sig.

Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT₁). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT₁ receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT₁) receptorerna ger ökning i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationerna. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser hos patienter utan risk för obalans i elektrolyterna (se avsnitt 4.4 och 4.5). Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Verkningsmekanismen för den antihypertensiva effekten av ett tiaziddiuretikum är ej fullständigt känd. Tiazider påverkar den tubulära återabsorptionen av elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma omfattning. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid reducerar plasmavolymen, ökar plasmareninaktiviteten, ökar aldosteroninsöndringen, vilket resulterar i ökade förluster av kalium och bikarbonat genom urinen och minskade serumkaliumnivåer. Troligen på grund av blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, tenderar en samtidig administrering av irbesartan att motverka förlusten av kalium som förknippas med tiaziddiuretika. Efter oral administrering av hydroklortiazid, påbörjas diuresen inom 2 timmar, når sitt maximum efter ungefär 4 timmar och kvarstår under 6 till 12 timmar.

Kombinationen av hydroklortiazid och irbesartan ger dosrelaterade additiva blodtryckssänkningar inom rekommenderat dosintervall. Tillägg av 12,5 mg hydroklortiazid till 300 mg irbesartan en gång dagligen till patienter som ej kontrollerats tillräckligt på 300 mg irbesartan enbart gav en ytterligare placebo-korrigerad diastolisk blodtryckssänkning vid dalvärdet (24 timmar efter dosering) på 6,1 mm Hg. Kombinationen av 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid ger totalt sett en placebokorrigerad systolisk/diastolisk sänkning på upp till 13,6/11,5 mm Hg.

Begränsade kliniska data (7 av 22 patienter) tyder på att patienter som inte kontrolleras med kombinationen 300 mg/12,5 mg kan göra detta då dosen ökas till 300 mg/25 mg. Hos dessa patienter observerades en ytterligare blodtryckssänkande effekt, både systoliskt (SBP) och diastoliskt (DBP) (13,3 respektive 8,3 mm Hg).

Dosering en gång dagligen med 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid gav en systolisk/diastolisk placebokorrigerad blodtryckssänkning vid dalvärdet (24 timmar efter dosintag) på i medeltal 12,9/6,9 mm Hg hos patienter med mild till måttlig hypertoni. Den maximala effekten erhålles inom 3-6 timmar. Ambulatorisk blodtrycksuppföljning har visat att kombinationen 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid givet en gång dagligen ger en jämn reduktion av blodtrycket under en 24-timmars period med en genomsnittlig 24 timmars placebokorrigerad systolisk/diastolisk blodtryckssänkning på 15,8/10 mm Hg. Vid ambulatorisk blodtrycksuppföljning var dalvärdet i förhållande till den maximala effekten av CoAprovel 150 mg/12,5 mg 100%. Mätt med blodtrycksmanschett under mottagningsbesök var dalvärdet i förhållande till maximal effekt 68% och 76% för CoAprovel 150 mg/12,5 mg respektive CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Dessa 24-timmars effekter observerades utan alltför kraftiga maximala blodtryckseffekter och är förenliga med säker och effektiv blodtryckssänkning över doseringsintervallet en gång dagligen.

Hos patienter som inte adekvat kunnat kontrolleras på 25 mg hydroklortiazid enbart, ger tillägg av irbesartan en ytterligare placebo-korrigerad systolisk/diastolisk reduktion av blodtrycket på i medeltal 11,1/7,2 mm Hg.

Den blodtryckssänkande effekten av irbesartan i kombination med hydroklortiazid är märkbar efter första dosen och har till stor del framträtt inom 1-2 veckor, med maximal effekt inom 6-8 veckor. I långtidsstudier har effekten av irbesartan/hydroklortiazid bibehållits i mer än ett år. Även om detta ej specifikt studerats med CoAprovel har ”Rebound”-hypertoni ej observerats med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinationen av irbesartan och hydroklortiazid på morbiditet och mortalitet har ej studerats. Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid reducerar risken för kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Det föreligger ingen skillnad i terapi svar med CoAprovel oavsett ålder eller kön. Som för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet, har svarta hypertoner en märkbart sämre respons på irbesartan i monoterapi. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen) är den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som den hos icke-svarta patienter.

Effekt och säkerhet av CoAprovel som initial behandling vid grav hypertoni (definierad som SeDBP \geq 110 mmHg) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, 8-veckors multicenterstudie med parallella grupper och aktiv kontroll. Totalt 697 patienter randomiserades i förhållandet 2:1 till antingen irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller till irbesartan 150 mg och upptitrerades (utan att mäta effekten av den lägre dosen) efter en vecka till irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller till irbesartan 300 mg.

Studien inkluderade 58% män. Patienternas medelålder var 52,5 år, 13% var \geq 65 år och endast 2% var \geq 75 år gamla. Tolv procent (12%) av patienterna var diabetiker, 34% hade hyperlipidemi och den vanligaste hjärtkärl-sjukdomen var stabil angina pectoris hos 3,5% av deltagarna.

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP $<$ 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2%) av patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP $<$ 90 mmHg jämfört med 33,2% av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/113 mmHg i vardera behandlingsgrupp och sänkningarna i SeSBP/SeDBP efter 5 veckor var 30,8/24,0 mmHg och 21,1/19,3 mmHg för irbesartan/hydroklortiazid respektive irbesartan ($p < 0,0001$).

Typ och frekvens av de biverkningar som rapporterades hos patienter behandlade med kombinationen var jämförbar med biverkningsprofilen för patienter i monoterapi. Under den 8 veckor långa behandlingsperioden rapporterades inga fall av synkope i någon av behandlingsgrupperna. Det var 0,6% och 0% av patienterna som rapporterade hypotoni och 2,8% och 3,1% av patienterna som rapporterade yrsel som biverkan i kombinations- respektive monoterapigruppen.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig administrering av hydroklortiazid och irbesartan har ingen effekt på respektive läkemedels farmakokinetik.

Irbesartan och hydroklortiazid är oralt verksamma läkemedel som inte kräver biotransformering för att utöva aktivitet. Efter oral administrering av CoAprovel är den absoluta biotillgängligheten 60-80% och 50-80% för irbesartan respektive hydroklortiazid. Föda påverkar ej biotillgängligheten av CoAprovel. Maximala plasmakoncentrationen uppnås 1,5-2 timmar efter oral administrering för irbesartan och efter 1-2,5 timmar för hydroklortiazid.

Plasmaproteinbindningen för irbesartan är cirka 96% med försumbar bindning till blodcellskomponenterna. Distributionsvolymen för irbesartan är 53-93 liter. Hydroklortiazid är proteinbundet till 68% i plasma, och den skenbara distributionsvolymen är 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan uppvisar linjär och dosproportionell farmakokinetik i dosområdet 10-600 mg. En proportionellt mindre ökning av den orala absorptionen observerades vid doser över 600 mg; orsaken till detta är okänd. Totala och renala clearance är 157-176 respektive 3-3,5 ml/min. Den terminala halveringstiden vid elimination av irbesartan är 11-15 timmar. Steady state för plasmakoncentrationen uppnås inom 3 dagar efter påbörjande av dosering en gång dagligen. Begränsad ackumulation av irbesartan (< 20%) ses i plasma efter upprepade doser en gång dagligen. I en studie har något högre plasmakoncentrationer av irbesartan observerats hos kvinnliga hypertoniker. Det förelåg emellertid ingen skillnad i halveringstid och ackumulation av irbesartan. Dosjustering är ej nödvändig för kvinnliga patienter. AUC och C_{max} värden för irbesartan var också något högre för äldre patienter (≥ 65 år) än för yngre (18-40 år). Den terminala halveringstiden var dock inte signifikant förändrad. Dosjusteringar är ej nödvändiga hos äldre patienter. Halveringstiden i medeltal i plasma för hydroklortiazid har rapporterats variera mellan 5-15 timmar.

Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzymet CYP3A4 har försumbar effekt. Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan återfinns cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen. Hydroklortiazid metaboliseras ej men utsöndras snabbt genom njurarna. Minst 61% av oral dos elimineras oförändrad inom 24 timmar. Hydroklortiazid passerar placenta-, men ej blodhjärnbarriären, och utsöndras i bröstmjolk.

Nedsatt njurfunktion: hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter i hemodialys är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys. Hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min har halveringstiden för elimination av hydroklortiazid rapporterats öka till 21 timmar.

Nedsatt leverfunktion: hos patienter med mild till måttlig cirros är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Studier har ej genomförts på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irbesartan/hydroklortiazid: den potentiella toxiciteten av irbesartan/hydroklortiazid kombinationen efter oral administrering utvärderades hos råttor och macaque-apor i studier på upp till 6 månader. Inga toxikologiska fynd av betydelse för terapeutisk användning hos människor sågs. Följande förändringar, observerade hos råttor och macaque-apor, som fick irbesartan/hydroklortiazid i kombinationen 10/10 och 90/90 mg/kg/dag, sågs också med ett av de två läkemedlen enbart och/eller var sekundära till minskningen i blodtryck (inga signifikanta toxikologiska interaktioner observerades):

- njurförändringar, karaktäriserade av lätta ökningar i serumurea och kreatinin och hyperplasi/hypertrofi av den juxtaglomerulära apparaten, vilket är en direkt följd av interaktioner av irbesartan med renin-angiotensin-systemet;
- lätta sänkningar av erytrocyt-parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit);
- färgförändring, sår och fokal nekros av magslemhinnan observerades hos få råttor i en 6-månaders toxicitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag, och irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Dessa lesioner observerades inte hos macaque-apor.
- minskningar av serumkalium på grund av hydroklortiazid, delvis förhindrade när hydroklortiazid gavs i kombination med irbesartan.

De flesta av de ovan nämnda effekterna tycks bero på den farmakologiska aktiviteten av irbesartan (blockad av angiotensin-II-inducerad hämning av reninfrisättning, med stimulering av de reninproducerande cellerna) och förekommer även med hämmare av ACE. Dessa fynd tycks ej ha någon betydelse för användning av terapeutiska doser av irbesartan/hydroklortiazid på människa.

Inga teratogena effekter har observerats hos råttor som givits irbesartan och hydroklortiazid i kombination i doser som givit toxicitet hos modern. Effekten av kombinationen av irbesartan/hydroklortiazid på fertiliteten har ej utvärderats i djurstudier, eftersom det inte finns några tecken på negativa effekter på fertiliteten på djur eller människa med vare sig irbesartan eller hydroklortiazid givet enbart. Emellertid har en annan angiotensin-II antagonist, administrerad för sig, påverkat fertilitetsparametrar hos djur. Dessa fynd observerades också med lägre doser av denna angiotensin-II antagonist när denna gavs i kombination med hydroklortiazid.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet eller klastogenicitet med kombinationen irbesartan/hydroklortiazid. Den carcinogena potentialen med irbesartan och hydroklortiazid i kombination har ej utvärderats i djurstudier.

Irbesartan: inga tecken på systemtoxicitet eller onormal toxicitet på målorgan förelåg vid kliniskt relevanta doser. I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos råttor och ≥ 100 mg/kg/dag hos macaque-apor) en sänkning av laboratorievärden för röda blodkroppar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Hos råttor och macaque-apor inducerade irbesartan i mycket höga doser (≥ 500 mg/kg/dag) degenerativa förändringar i njurarna (såsom interstitiell nefrit, tubulär dilatation, basofila tubuli, ökade plasmakoncentrationer av urinämne och kreatinin) vilka anses sekundära till den hypotensiva effekten av läkemedlet som medförde minskad renal perfusion. Vidare inducerade irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulära cellerna (hos råttor vid doser ≥ 90 mg/kg/dag, hos macaque-apor vid doser på ≥ 10 mg/kg/dag). Alla dessa förändringar ansågs orsakade av den farmakologiska effekten av irbesartan. Vid terapeutiska doser av irbesartan till människa, synes hyperplasin/hypertrofin av de juxtaglomerulära cellerna ej ha någon relevans.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rätt- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

Djurstudier med irbesartan visade på rättfoster övergående toxiska effekter (förstorat njurbäcken, hydrouretär eller subkutant ödem), som försvann efter födseln. Hos kaniner observerades abort eller tidig resorption vid doser, som hos modern orsakade signifikant toxicitet inklusive död. Inga teratogena effekter sågs hos råttor eller kanin.

Hydroklortiazid: även om osäkra tecken på genotoxicitet eller karcinogenicitet setts i en del experimentella modeller, så har omfattande klinisk erfarenhet med hydroklortiazid ej visat på ett samband mellan dess användning och en ökning av cancer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Vattenhaltig kolloidal kiseldioxid
Pregelatiniserad majsstärkelse
Röd och gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 28 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 56 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 98 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.
Kartonger med 56 x 1 tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 15 oktober 1998

Datum för senaste förnyelse: 15 oktober 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 38,5 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2875 ingraverat på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Denna kombinationstablett är indicerad för vuxna patienter vars blodtryck ej är tillfredsställande kontrollerat på irbesartan eller hydroklortiazid i monoterapi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

CoAprovel kan tas en gång dagligen, med eller utan föda.

Dostitrering med de enskilda komponenterna (dvs irbesartan och hydroklortiazid) kan rekommenderas.

När det anses kliniskt lämpligt kan direkt byte från monoterapi till de fasta kombinationerna övervägas:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kan ges till patienter vars blodtryck ej är tillfredsställande kontrollerat med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg i monoterapi.
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med irbesartan 300 mg eller med CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Doser högre än 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gång dagligen kan ej rekommenderas.

Vid behov, kan CoAprovel ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion: p g a innehållet av hydroklortiazid rekommenderas inte CoAprovel till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika är att föredra framför tiazider till denna patientkategori. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion vilkas renala kreatininclearance är ≥ 30 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion: CoAprovel är ej indicerat till patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Tiazider bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre patienter: ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Pediatrika population: CoAprovel rekommenderas inte till barn och ungdomar på grund av att säkerhet och effekt inte har kartlagts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra sulfonamidderivat (hydroklortiazid är ett sulfonamidderivat läkemedel)
- Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Svår njursufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi
- Svår leverinsufficiens, biliär cirros och gallstas
- Samtidig användning av CoAprovel och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotension - Dehydrerade patienter: CoAprovel har i sällsynta fall förknippats med symtomatisk hypotension hos hypertoniker utan andra riskfaktorer för hypotoni. Symtomatisk hypotension kan förväntas uppträda hos patienter med hypovolemi och/eller natriumbrist efter kraftig diuretikabehandling, dietär saltreduktion, diarré eller kräkningar. Innan behandling med CoAprovel påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras.

Njurartärstenos - Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enda fungerande njure, behandlas med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister. Även om detta inte är dokumenterat med CoAprovel, bör en liknande effekt förutses.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation: när CoAprovel användes till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium-, serumkreatinin- och serumurinsyranivåerna. Det finns ingen erfarenhet av behandling med CoAprovel hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation. CoAprovel bör inte användas på patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Tiaziddiuretika-associerad azotemi kan inträffa hos patienter med försämrad njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion vilkas kreatininclearance är ≥ 30 ml/min. Emellertid bör denna kombinationstablett ges med försiktighet till patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance ≥ 30 ml/min men < 60 ml/min).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS): Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Nedsatt leverfunktion: tiazider bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre förändringar av vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet med CoAprovel hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Aorta- mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati: liksom med andra kärldilaterare, skall särskild försiktighet iakttagas hos patienter med aorta- eller mitralklaffstenos, eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati.

Primär aldosteronism: patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av CoAprovel.

Metabola och endokrina effekter: tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Hos diabetiker kan därför dosjustering behöva göras av insulin eller peroral antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan kliniskt manifesteras under tiazidbehandling. Ökningar i kolesterol- och triglyceridnivåer har förknippats med behandling med tiaziddiuretika; emellertid har minimala eller inga effekter rapporterats vid dosen 12,5 mg som CoAprovel, innehåller. Hyperurikemi kan förekomma eller manifest gikt kan utlösas hos vissa patienter som erhåller tiazid-behandling.

Elektrolytrubbningar: i likhet med patienter som får diuretikabehandling, bör periodisk bestämning av serumelektrolyter göras vid lämpliga intervaller.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytförändringar (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på vätske- eller elektrolytförändringar är muntorrhet, törst, svaghet, slöhet, sömnhet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar såsom illamående eller kräkningar. Även om hypokalemi kan utvecklas genom användning av tiaziddiuretika, så kan samtidig behandling med irbesartan reducera diuretikainducerad hypokalemi.

Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter som oralt intager en inadekvat mängd elektrolyter och hos patienter som får samtidig behandling med kortikosterioder eller ACTH. Däremot, beroende på irbesartan-komponenten i CoAprovel, skulle hyperkalemi kunna uppkomma, särskilt vid njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig kontroll av serum-kalium hos risk-patienter rekommenderas.

Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel bör användas med försiktighet tillsammans med CoAprovel (se avsnitt 4.5).

Det finns inga tecken på att irbesartan skulle kunna reducera eller förebygga diuretika-inducerad hyponatremi. Kloridbrist är i allmänhet mild och kräver vanligen inte behandling.

Tiazider kan minska utsöndringen av kalcium i urin och orsaka, i frånvaro av kända rubbningar i kalciummetabolismen, intermittert och lätt förhöjning av serumkalcium-nivåerna. Uttalad hyperkalcemi kan vara bevis på dold hyperparathyreoidism. Tiazider skall utsättas innan tester av parathyreoideafunktionen genomförs.

Tiazider har visat sig öka utsöndringen av magnesium i urin, vilket kan resultera i hypomagnesemi.

Litium: kombinationen av litium och CoAprovel rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Anti-dopingtest: innehållet av hydroklortiazid i detta läkemedel kan ge ett positivt analysresultat vid doping-test.

Allmänt: hos patienter, vars käriltonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos) har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister, som påverkar detta system förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.5). I likhet med alla blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller slaganfall.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan inträffa hos patienter med eller utan anamnes på allergi eller bronkialastma, men är mest trolig hos patienter med en sådan anamnes.

Försämring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus har rapporterats med användning av tiaziddiuretika.

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats med tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivitetsreaktion uppträder under behandling, rekommenderas att behandlingen avbryts. Om ett återinsättande av diuretikabehandlingen bedöms nödvändig, rekommenderas att utsatta områden skyddas mot sol eller artificiellt UVA.

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Laktos: detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom: sulfonamid läkemedel eller sulfonamidderivat läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Hydroklortiazid är en sulfonamid och endast enstaka fall av akut trångvinkelglaukom har hittills rapporterats med hydroklortiazid. Symtomen inkluderar akut synnedsättning eller okulär smärta vilka vanligtvis uppkommer inom timmar till veckor efter insättandet av läkemedlet. Obehandlad akut trångvinkelglaukom leder till permanent synnedsättning. Den primära behandlingen är att avsluta läkemedelsbehandlingen så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling ska övervägas om det intraokulära trycket kvarstår okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera anamnesticiska uppgifter om sulfonamid- eller pencillinallergi (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra antihypertensiva medel: den antihypertensiva effekten av CoAprovel kan ökas vid samtidig administration av andra antihypertensiva läkemedel. Irbesartan och hydroklortiazid (i doser upp till 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) har med bibehållen säkerhet givits tillsammans med andra antihypertensiva läkemedel inklusive kalcium-antagonister och betareceptorblockerare. Tidigare behandling med högdos-diuretika kan resultera i minskad plasmavolym och risk för hypotension när behandling med irbesartan med eller utan tiaziddiuretika inleds såvida inte den minskade plasmavolymen korrigerats först (se avsnitt 4.4).

Läkemedel innehållande aliskiren och ACE-hämmare: Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Litium: reversibla öknings av serumlitiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare. Liknande effekter har hittills rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Dessutom reduceras litiumclearance av tiazider vilket innebär att risken för litiumtoxicitet skulle kunna vara ökad med CoAprovel. Därför är kombinationen av litium och CoAprovel inte att rekommendera (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms nödvändig rekommenderas noggrann kontroll av serumlitiumnivåerna.

Läkemedel som påverkar kalium: den kaliumutarmande effekten av hydroklortiazid är försvagad genom den kaliumsparande effekten av irbesartan. Denna effekt av hydroklortiazid på serumkalium skulle emellertid kunna förväntas att bli förstärkt av andra läkemedel som förknippats med kaliumförluster och hypokalemi (som t ex andra kalium-diuretika, laxermedel, amfotericin,

karbenoxolon, G penicillin-natrium). Erfarenheter av användning av andra läkemedel, som motverkar renin-angiotensinsystemet, har dock visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel, som kan höja serumkaliumnivåerna (t ex heparinnatrium), kan medföra ökning i serumkalium-koncentrationen. Adekvat monitorering av serumkalium rekommenderas hos riskpatienter (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar: periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när CoAprovel ges med läkemedel som påverkas negativt av störningar i serumkaliumnivåerna (t ex digitalisglykosider, antiarytmika).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: när angiotensin II-antagonister ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAIDs) kan den antihypertensiva effekten försvagas.

Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna skall vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Övrig information om interaktioner med irbesartan: i kliniska studier påverkades inte irbesartans farmakokinetik av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseras huvudsakligen av CYP2C9 och i mindre utsträckning genom glukuronidering. Inga signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner observerades då irbesartan gavs samtidigt med warfarin, ett läkemedel som metaboliseras av CYP2C9. Effekten av CYP2C9-inducerare, såsom rifampicin, på irbesartans farmakokinetik har inte utvärderats. Digoxins farmakokinetik påverkades inte vid samtidig administrering av irbesartan.

Övrig information om interaktioner med hydroklortiazid: vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Alkohol: förstärkning av ortostatisk hypotension kan inträffa;

Antidiabetika (orala läkemedel och insulin): dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas (se avsnitt 4.4);

Kolestyramin- och kolestipolresiner: absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare. CoAprovel bör tas minst en timme före eller fyra timmar efter dessa läkemedel;

Kortikosteroider, ACTH: elektrolyt-utarmning, särskilt hypokalemi, kan förstärkas;

Digitalis glykosider: tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi befrämjar uppkomsten av digitalis-inducerade hjärt-arytmier (se avsnitt 4.4);

Icke-steroida anti-inflammatoriska medel: administrering av icke-steroida anti-inflammatoriska medel kan reducera den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika hos vissa patienter;

Pressorsubstanser (t ex noradrenalin): effekten av pressor-aminer kan minska, men inte i sådan utsträckning att användning av dessa uteslutes;

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel (t ex tubokurarin): effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel kan förstärkas av hydroklortiazid;

Medel mot gikt: dosjusteringar av läkemedel mot gikt kan bli nödvändiga då hydroklortiazid kan höja urinsyranivåerna i serum. Dosökning av probenecid eller sulfapyrazon kan bli nödvändig; samtidigt intag av tiazid-diuretika kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol;

Kalciumsalter: tiaziddiuretika kan öka serumkalciumnivåerna p g a minskad utsöndring. Om kalciumsupplement eller kalciumsparande läkemedel (såsom vitamin D behandling) måste ges, så bör kalciumnivåerna kontrolleras och kalciumdosen justeras i enlighet därmed;

Karbamazepin: samtidig användning av karbamazepin och hydroklortiazid har associerats med risk för symptomatisk hyponatremi. Elektrolyter ska följas upp under samtidig behandling. Om möjligt ska annan klass av diuretika användas;

Andra interaktioner: den hypoglykemiska effekten av beta-blockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider. Antikolinergika (t ex atropin, beperiden) kan öka biotillgängligheten av tiazid-diuretika genom att minska den gastrointestinala motiliteten och magens tömningshastighet. Tiazider kan öka risken för biverkningar orsakat av amantadin. Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel (som t ex cyklofosfamid, metotrexat) samt potentiera deras myelosuppressiva effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

AIIRAs bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). AIIRAs är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Det finns inga kontrollerade epidemiologiska data rörande risken för Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs), men motsvarande risker kan finnas för denna läkemedelgrupp. Om inte fortsatt AIIRAs behandling anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Det finns begränsad erfarenhet av hydroklortiazidbehandling under graviditet, särskilt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på hydroklortiazids farmakologiska verkningsmekanism kan användning under den andra och tredje trimestern påverka placentaperfusionen negativt och ge oönskade effekter på foster och nyfödda såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas mot graviditetsödem, hypertoni under graviditeten eller preeklampsi på grund av risken för att minskad plasmavolym eller nedsatt placentaperfusion uppstår utan att det ger effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av essentiell hypertoni hos gravida kvinnor utom i sällsynta fall där ingen annan behandling kan användas.

Då CoAprovel innehåller hydroklortiazid rekommenderas det inte under första trimestern av graviditeten. Byte till lämplig alternativ behandling bör genomföras före en planerad graviditet.

Amning:

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Eftersom ingen information angående användning av CoAprovel under amning finns, rekommenderas inte CoAprovel utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Det är okänt om irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från råttor har visat att irbesartan och dess metaboliter utsöndras i mjölk (för mer detaljer, se avsnitt 5.3).

Hydroklortiazid:

Små mängder hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk. Höga doser av tiazider orsakar kraftig diures vilket kan hämma mjölkproduktionen. Behandling med CoAprovel under amning rekommenderas ej. Om CoAprovel används under amning ska doserna hållas så låga som möjligt.

Fertilitet:

Irbesartan hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor eller deras avkomma. Råttorna hade behandlats upp till de dosnivåer som inducerade de första tecknen på parental toxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det ej troligt att CoAprovel påverkar denna förmåga. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner, bör hänsyn tagas till att tillfällig yrsel eller trötthet kan inträffa under behandling av hypertoni.

4.8 Biverkningar

Kombinationen irbesartan/hydroklortiazid:

Hos 898 hypertonipatienter som behandlats med olika doser irbesartan/hydroklortiazid (intervall: 37,5 mg/6,25 mg till 300 mg/25 mg) i placebokontrollerade studier upplevde 29,5% av patienterna biverkningar. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var yrsel (5,6%), trötthet (4,9%), illamående/kräkningar (1,8%) och förändrad miktions (1,4%). Vidare var ökning av s-urea (BUN) (2,3%), kreatinkinas (1,7%) och kreatinin (1,1%) vanligt förekommande i studierna.

Tabell 1 visar biverkningar som sågs i spontanrapportering och i placebokontrollerade studier.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i placebokontrollerade studier och spontana rapporter

<i>Undersökningar:</i>	Vanliga:	ökning av s-urea (BUN), kreatinin och kreatinkinas
	Mindre vanliga:	minskat serumkalium och natrium
<i>Hjärtat:</i>	Mindre vanliga:	synkope, hypotoni, takykardi, ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Vanliga:	yrsel
	Mindre vanliga:	ortostatisk yrsel
	Ingen känd frekvens:	huvudvärk
<i>Öron och balansorgan:</i>	Ingen känd frekvens:	tinnitus

<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	illamående/kräkningar diarré dyspepsi, dysgeusi
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Vanliga: Ingen känd frekvens:	förändrad miktion nedsatt njurfunktion, inklusive enstaka fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	svullnad av extremiteter artralgi, myalgi
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens:	hyperkalemi
<i>Blodkärl:</i>	Mindre vanliga:	rodnad
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Vanliga:	trötthet
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	fall av överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria
<i>Lever och gallvägar:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	gulsot hepatit, störd leverfunktion
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mindre vanliga:	sexuell dysfunktion, förändring av libido

Ytterligare information om de enskilda substanserna: förutom de biverkningar som listats ovan för kombinationsprodukten kan andra biverkningar, som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna, utgöra möjliga biverkningar för CoAprovel. Tabell 2 och 3 nedan beskriver biverkningar som rapporterats för de enskilda komponenterna i CoAprovel.

Tabell 2: Biverkningar rapporterade vid användning av **irbesartan** i monoterapi

<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	trombocytopeni
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mindre vanliga:	bröstsmärtor

Tabell 3: Biverkningar rapporterade vid användning av **hydroklortiazid** i monoterapi

<i>Undersökningar:</i>	Ingen känd frekvens:	elektrolyttrubbningar (inklusive hypokalemi och hyponatremi, se avsnitt 4.4), hyperurikemi, glukosuri, hyperglukemi, ökade kolesterol- och triglyceridnivåer
<i>Hjärtat:</i>	Ingen känd frekvens:	hjärtarytmier
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	aplastisk anemi, benmärgsdepression, neutropeni/agranulocytos, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	vertigo, parestesier, yrsel, rastlöshet
<i>Ögon:</i>	Ingen känd frekvens:	övergående dimsyn, xantopsi, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	andningspåverkan (inkluderande pneumoni och lungödem)
<i>Magtarmkanalen:</i>	Ingen känd frekvens:	pankreatit, anorexi, diarré, obstipation, magbesvär, sialoadenit, aptitförlust

<i>Njurar och urinvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	interstitiell nefrit, njursvikt
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	Ingen känd frekvens:	anafylaktiska reaktioner, toxisk epidermal nekrolys, nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit), kutan lupus erytematosus-liknande hudreaktioner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaktioner, hudutslag, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Ingen känd frekvens:	svaghet, muskelkramper
<i>Blodkärl:</i>	Ingen känd frekvens:	postural hypotension
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Ingen känd frekvens:	feber
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	gulsot (intrahepatisk gallstas)
<i>Psykiska störningar:</i>	Ingen känd frekvens:	depression, sömnstörningar

Dosberoende biverkningar av hydroklortiazid (särskilt elektrolytrubbningar) kan öka då dosen hydroklortiazid höjs.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns om behandling av överdosering med CoAprovel. Patienten skall övervakas noggrant, och behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande. Hanteringen beror på tiden sedan intagandet och symtomens svårighetsgrad. Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning och/eller magsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin bör följas frekvent. Om hypotension inträffar, bör patienten läggas ner, och snabbt tillföras salt och volymersättningsmedel.

De troligaste effekterna av överdosering med irbesartan kan förväntas vara hypotension och takykardi; bradykardi skulle också kunna inträffa.

Överdoser med hydroklortiazid är associerad med elektrolytutarmning (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering som ett resultat av alltför stark diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och dåsighet. Hypokalemi kan resultera i muskelspasmer och/eller accentuera arytmier i samband med samtidigt bruk av digitalis eller vissa antiarytmiska läkemedel.

Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys. I vilken mån hydroklortiazid avlägsnas genom hemodialys är inte fastställt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: angiotensin-II receptor antagonist, kombination
ATC-kod: C09DA04.

CoAprovel är en kombination av en angiotensin-II receptor antagonist, irbesartan, och ett tiazid-diuretikum, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa substanser har en additiv blodtryckssänkande effekt, genom att reducera blodtrycket mer än de enskilda komponenterna var för sig.

Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT₁). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT₁ receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT₁) receptorerna ger ökning i plasma-reninivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationerna. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser hos patienter utan risk för obalans i elektrolyterna (se avsnitt 4.4 och 4.5). Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Verkningsmekanismen för den antihypertensiva effekten av ett tiaziddiuretikum är ej fullständigt känd. Tiazider påverkar den tubulära återabsorptionen av elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma omfattning. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid reducerar plasmavolymen, ökar plasmareninaktiviteten, ökar aldosteroninsöndringen, vilket resulterar i ökade förluster av kalium och bikarbonat genom urinen och minskade serumkaliumnivåer. Troligen på grund av blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, tenderar en samtidig administrering av irbesartan att motverka förlusten av kalium som förknippas med tiaziddiuretika. Efter oral administrering av hydroklortiazid, påbörjas diuresen inom 2 timmar, når sitt maximum efter ungefär 4 timmar och kvarstår under 6 till 12 timmar.

Kombinationen av hydroklortiazid och irbesartan ger dosrelaterade additiva blodtryckssänkningar inom rekommenderat dosintervall. Tillägg av 12,5 mg hydroklortiazid till 300 mg irbesartan en gång dagligen till patienter som ej kontrollerats tillräckligt på 300 mg irbesartan enbart gav en ytterligare placebo-korrigerad diastolisk blodtryckssänkning vid dalvärdet (24 timmar efter dosering) på 6,1 mm Hg. Kombinationen av 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid ger totalt sett en placebokorrigerad systolisk/diastolisk sänkning på upp till 13,6/11,5 mm Hg.

Begränsade kliniska data (7 av 22 patienter) tyder på att patienter som inte kontrolleras med kombinationen 300 mg/12,5 mg kan göra detta då dosen ökas till 300 mg/25 mg. Hos dessa patienter observerades en ytterligare blodtryckssänkande effekt, både systoliskt (SBP) och diastoliskt (DBP) (13,3 respektive 8,3 mm Hg).

Dosering en gång dagligen med 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid gav en systolisk/diastolisk placebokorrigerad blodtryckssänkning vid dalvärdet (24 timmar efter dosintag) på i medeltal 12,9/6,9 mm Hg hos patienter med mild till måttlig hypertoni. Den maximala effekten erhålles inom 3-6 timmar. Ambulatorisk blodtrycksuppföljning har visat att kombinationen 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid givet en gång dagligen ger en jämn reduktion av blodtrycket under en 24-timmars period med en genomsnittlig 24 timmars placebokorrigerad systolisk/diastolisk blodtryckssänkning på 15,8/10 mm Hg. Vid ambulatorisk blodtrycksuppföljning var dalvärdet i förhållande till den maximala effekten av CoAprovel 150 mg/12,5 mg 100%. Mätt med blodtrycksmanschett under mottagningsbesök var dalvärdet i förhållande till maximal effekt 68% och 76% för CoAprovel 150 mg/12,5 mg respektive CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Dessa 24-timmars effekter observerades utan alltför kraftiga maximala blodtryckseffekter och är förenliga med säker och effektiv blodtryckssänkning över doseringsintervallet en gång dagligen.

Hos patienter som inte adekvat kunnat kontrolleras på 25 mg hydroklortiazid enbart, ger tillägg av irbesartan en ytterligare placebo-korrigerad systolisk/diastolisk reduktion av blodtrycket på i medeltal 11,1/7,2 mm Hg.

Den blodtryckssänkande effekten av irbesartan i kombination med hydroklortiazid är märkbar efter första dosen och har till stor del framträtt inom 1-2 veckor, med maximal effekt inom 6-8 veckor. I långtidsstudier har effekten av irbesartan/hydroklortiazid bibehållits i mer än ett år. Även om detta ej

specifikt studerats med CoAprovel har ”Rebound”-hypertoni ej observerats med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinationen av irbesartan och hydroklortiazid på morbiditet och mortalitet har ej studerats. Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid reducerar risken för kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Det föreligger ingen skillnad i terapi svar med CoAprovel oavsett ålder eller kön. Som för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet, har svarta hypertoniker en märkbart sämre respons på irbesartan i monoterapi. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen) är den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som den hos icke-svarta patienter.

Effekt och säkerhet av CoAprovel som initial behandling vid grav hypertoni (definierad som SeDBP \geq 110 mmHg) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, 8-veckors multicenterstudie med parallella grupper och aktiv kontroll. Totalt 697 patienter randomiserades i förhållandet 2:1 till antingen irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller till irbesartan 150 mg och upptitrerades (utan att mäta effekten av den lägre dosen) efter en vecka till irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller till irbesartan 300 mg.

Studien inkluderade 58% män. Patienternas medelålder var 52,5 år, 13% var \geq 65 år och endast 2% var \geq 75 år gamla. Tolv procent (12%) av patienterna var diabetiker, 34% hade hyperlipidemi och den vanligaste hjärtkärl-sjukdomen var stabil angina pectoris hos 3,5% av deltagarna.

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP $<$ 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2%) av patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP $<$ 90 mmHg jämfört med 33,2% av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/113 mmHg i vardera behandlingsgrupp och sänkningarna i SeSBP/SeDBP efter 5 veckor var 30,8/24,0 mmHg och 21,1/19,3 mmHg för irbesartan/hydroklortiazid respektive irbesartan ($p < 0,0001$).

Typ och frekvens av de biverkningar som rapporterades hos patienter behandlade med kombinationen var jämförbar med biverkningsprofilen för patienter i monoterapi. Under den 8 veckor långa behandlingsperioden rapporterades inga fall av synkope i någon av behandlingsgrupperna. Det var 0,6% och 0% av patienterna som rapporterade hypotoni och 2,8% och 3,1% av patienterna som rapporterade yrsel som biverkan i kombinations- respektive monoterapigruppen.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i

aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig administrering av hydroklortiazid och irbesartan har ingen effekt på respektive läkemedels farmakokinetik.

Irbesartan och hydroklortiazid är oralt verksamma läkemedel som inte kräver biotransformering för att utöva aktivitet. Efter oral administrering av CoAprovel är den absoluta biotillgängligheten 60-80% och 50-80% för irbesartan respektive hydroklortiazid. Föda påverkar ej biotillgängligheten av CoAprovel. Maximala plasmakoncentrationen uppnås 1,5-2 timmar efter oral administrering för irbesartan och efter 1-2,5 timmar för hydroklortiazid.

Plasmaproteinbindningen för irbesartan är cirka 96% med försumbar bindning till blodcellskomponenterna. Distributionsvolymen för irbesartan är 53-93 liter. Hydroklortiazid är proteinbundet till 68% i plasma, och den skenbara distributionsvolymen är 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan uppvisar linjär och dosproportionell farmakokinetik i dosområdet 10-600 mg. En proportionellt mindre ökning av den orala absorptionen observerades vid doser över 600 mg; orsaken till detta är okänd. Totala och renala clearance är 157-176 respektive 3-3,5 ml/min. Den terminala halveringstiden vid elimination av irbesartan är 11-15 timmar. Steady state för plasmakoncentrationen uppnås inom 3 dagar efter påbörjande av dosering en gång dagligen. Begränsad ackumulation av irbesartan (< 20%) ses i plasma efter upprepade doser en gång dagligen. I en studie har något högre plasmakoncentrationer av irbesartan observerats hos kvinnliga hypertoniker. Det förelåg emellertid ingen skillnad i halveringstid och ackumulation av irbesartan. Dosjustering är ej nödvändig för kvinnliga patienter. AUC och C_{max} värden för irbesartan var också något högre för äldre patienter (≥ 65 år) än för yngre (18-40 år). Den terminala halveringstiden var dock inte signifikant förändrad. Dosjusteringar är ej nödvändiga hos äldre patienter. Halveringstiden i medeltal i plasma för hydroklortiazid har rapporterats variera mellan 5-15 timmar.

Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzymet CYP3A4 har försumbar effekt. Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan återfinns cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen. Hydroklortiazid metaboliseras ej men utsöndras snabbt genom njurarna. Minst 61% av oral dos elimineras oförändrad inom 24 timmar. Hydroklortiazid passerar placenta-, men ej blodhjärnbarriären, och utsöndras i bröstmjolk.

Nedsatt njurfunktion: hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter i hemodialys är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys. Hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min har halveringstiden för elimination av hydroklortiazid rapporterats öka till 21 timmar.

Nedsatt leverfunktion: hos patienter med mild till måttlig cirros är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Studier har ej genomförts på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irbesartan/hydroklortiazid: den potentiella toxiciteten av irbesartan/hydroklortiazid kombinationen efter oral administrering utvärderades hos råttor och macaque-apor i studier på upp till 6 månader. Inga toxikologiska fynd av betydelse för terapeutisk användning hos människor sågs.

Följande förändringar, observerade hos råttor och macaque-apor, som fick irbesartan/hydroklortiazid i kombinationen 10/10 och 90/90 mg/kg/dag, sågs också med ett av de två läkemedlen enbart och/eller var sekundära till minskningen i blodtryck (inga signifikanta toxikologiska interaktioner observerades):

- njurförändringar, karaktäriserade av lätta ökning av serumurea och kreatinin och hyperplasi/hypertrofi av den juxtaglomerulära apparaten, vilket är en direkt följd av interaktioner av irbesartan med renin-angiotensin-systemet;
- lätta sänkningar av erytrocyt-parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit);
- färgförändring, sår och fokal nekros av magslemhinnan observerades hos få råttor i en 6-månaders toxicitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag, och irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Dessa lesioner observerades inte hos macaque-apor.
- minskningar av serumkalium på grund av hydroklortiazid, delvis förhindrade när hydroklortiazid gavs i kombination med irbesartan.

De flesta av de ovan nämnda effekterna tycks bero på den farmakologiska aktiviteten av irbesartan (blockad av angiotensin-II-inducerad hämning av reninfrisättning, med stimulering av de reninproducerande cellerna) och förekommer även med hämmare av ACE. Dessa fynd tycks ej ha någon betydelse för användning av terapeutiska doser av irbesartan/hydroklortiazid på människa.

Inga teratogena effekter har observerats hos råttor som givits irbesartan och hydroklortiazid i kombination i doser som givit toxicitet hos modern. Effekten av kombinationen av irbesartan/hydroklortiazid på fertiliteten har ej utvärderats i djurstudier, eftersom det inte finns några tecken på negativa effekter på fertiliteten på djur eller människa med vare sig irbesartan eller hydroklortiazid givet enbart. Emellertid har en annan angiotensin-II antagonist, administrerad för sig, påverkat fertilitetsparametrar hos djur. Dessa fynd observerades också med lägre doser av denna angiotensin-II antagonist när denna gavs i kombination med hydroklortiazid.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet eller klastogenicitet med kombinationen irbesartan/hydroklortiazid. Den carcinogena potentialen med irbesartan och hydroklortiazid i kombination har ej utvärderats i djurstudier.

Irbesartan: inga tecken på systemtoxicitet eller onormal toxicitet på målorgan förelåg vid kliniskt relevanta doser. I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos råttor och ≥ 100 mg/kg/dag hos macaque-apor) en sänkning av laboratorievärden för röda blodkroppar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Hos råttor och macaque-apor inducerade irbesartan i mycket höga doser (≥ 500 mg/kg/dag) degenerativa förändringar i njurarna (såsom interstitiell nefrit, tubulär dilatation, basofila tubuli, ökade plasmakoncentrationer av urinämne och kreatinin) vilka anses sekundära till den hypotensiva effekten av läkemedlet som medförde minskad renal perfusion. Vidare inducerade irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulära cellerna (hos råttor vid doser ≥ 90 mg/kg/dag, hos macaque-apor vid doser på ≥ 10 mg/kg/dag). Alla dessa förändringar ansågs orsakade av den farmakologiska effekten av irbesartan. Vid terapeutiska doser av irbesartan till människa, synes hyperplasin/hypertrofin av de juxtaglomerulära cellerna ej ha någon relevans.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

Djurstudier med irbesartan visade på råttfoster övergående toxiska effekter (förstorat njurbäcken, hydrouretär eller subkutan ödem), som försvann efter födseln. Hos kaniner observerades abort eller tidig resorption vid doser, som hos modern orsakade signifikant toxicitet inklusive död. Inga teratogena effekter sågs hos råttor eller kanin.

Hydroklortiazid: även om osäkra tecken på genotoxicitet eller karcinogenicitet setts i en del experimentella modeller, så har omfattande klinisk erfarenhet med hydroklortiazid ej visat på ett samband mellan dess användning och en ökning av cancer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Hypromellos

Kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Titandioxid

Makrogol 3000

Röd och gul järnoxid

Karnaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 28 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 30 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 56 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 84 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 90 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 98 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 56 x 1 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/086/011-015
EU/1/98/086/021
EU/1/98/086/029
EU/1/98/086/032

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 15 oktober 1998
Datum för senaste förnyelse: 15 oktober 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 89,5 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2876 ingraverat på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Denna kombinationstablett är indicerad för vuxna patienter vars blodtryck ej är tillfredsställande kontrollerat på irbesartan eller hydroklortiazid i monoterapi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

CoAprovel kan tas en gång dagligen, med eller utan föda.

Dostitrering med de enskilda komponenterna (dvs irbesartan och hydroklortiazid) kan rekommenderas.

När det anses kliniskt lämpligt kan direkt byte från monoterapi till de fasta kombinationerna övervägas:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kan ges till patienter vars blodtryck ej är tillfredsställande kontrollerat med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg i monoterapi.
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med irbesartan 300 mg eller med CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Doser högre än 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gång dagligen kan ej rekommenderas.

Vid behov, kan CoAprovel ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion: p g a innehållet av hydroklortiazid rekommenderas inte CoAprovel till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika är att föredra framför tiazider till denna patientkategori. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion vilkas renala kreatininclearance är ≥ 30 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion: CoAprovel är ej indicerat till patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Tiazider bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre patienter: ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Pediatrika population: CoAprovel rekommenderas inte till barn och ungdomar på grund av att säkerhet och effekt inte har kartlagts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra sulfonamidderivat (hydroklortiazid är ett sulfonamidderivat läkemedel)
- Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Svår njursufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi
- Svår leverinsufficiens, biliär cirros och gallstas
- Samtidig användning av CoAprovel och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotension - Dehydrerade patienter: CoAprovel har i sällsynta fall förknippats med symtomatisk hypotension hos hypertoniker utan andra riskfaktorer för hypotoni. Symtomatisk hypotension kan förväntas uppträda hos patienter med hypovolemi och/eller natriumbrist efter kraftig diuretikabehandling, dietär saltreduktion, diarré eller kräkningar. Innan behandling med CoAprovel påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras.

Njurartärstenos - Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enda fungerande njure, behandlas med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister. Även om detta inte är dokumenterat med CoAprovel, bör en liknande effekt förutses.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation: när CoAprovel användes till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium-, serumkreatinin- och serumurinsyranivåerna. Det finns ingen erfarenhet av behandling med CoAprovel hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation. CoAprovel bör inte användas på patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Tiaziddiuretika-associerad azotemi kan inträffa hos patienter med försämrad njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion vilkas kreatininclearance är ≥ 30 ml/min. Emellertid bör denna kombinationstablett ges med försiktighet till patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance ≥ 30 ml/min men < 60 ml/min).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS): Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Nedsatt leverfunktion: tiazider bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre förändringar av vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet med CoAprovel hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Aorta- mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati: liksom med andra kärldilaterare, skall särskild försiktighet iakttagas hos patienter med aorta- eller mitralklaffstenos, eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati.

Primär aldosteronism: patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av CoAprovel.

Metabola och endokrina effekter: tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Hos diabetiker kan därför dosjustering behöva göras av insulin eller peroral antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan kliniskt manifesteras under tiazidbehandling. Ökningar i kolesterol- och triglyceridnivåer har förknippats med behandling med tiaziddiuretika; emellertid har minimala eller inga effekter rapporterats vid dosen 12,5 mg som CoAprovel, innehåller. Hyperurikemi kan förekomma eller manifest gikt kan utlösas hos vissa patienter som erhåller tiazid-behandling.

Elektrolytrubbningar: i likhet med patienter som får diuretikabehandling, bör periodisk bestämning av serumelektrolyter göras vid lämpliga intervaller.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytförändringar (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på vätske- eller elektrolytförändringar är muntorrhet, törst, svaghet, slöhet, sömnhet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar såsom illamående eller kräkningar. Även om hypokalemi kan utvecklas genom användning av tiaziddiuretika, så kan samtidig behandling med irbesartan reducera diuretikainducerad hypokalemi.

Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter som oralt intager en inadekvat mängd elektrolyter och hos patienter som får samtidig behandling med kortikosterioder eller ACTH. Däremot, beroende på irbesartan-komponenten i CoAprovel, skulle hyperkalemi kunna uppkomma, särskilt vid njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig kontroll av serum-kalium hos risk-patienter rekommenderas.

Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel bör användas med försiktighet tillsammans med CoAprovel (se avsnitt 4.5).

Det finns inga tecken på att irbesartan skulle kunna reducera eller förebygga diuretika-inducerad hyponatremi. Kloridbrist är i allmänhet mild och kräver vanligen inte behandling.

Tiazider kan minska utsöndringen av kalcium i urin och orsaka, i frånvaro av kända rubbningar i kalciummetabolismen, intermittent och lätt förhöjning av serumkalcium-nivåerna. Uttalad hyperkalcemi kan vara bevis på dold hyperparathyreoidism. Tiazider skall utsättas innan tester av parathyreoideafunktionen genomförs.

Tiazider har visat sig öka utsöndringen av magnesium i urin, vilket kan resultera i hypomagnesemi.

Litium: kombinationen av litium och CoAprovel rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Anti-dopingtest: innehållet av hydroklortiazid i detta läkemedel kan ge ett positivt analysresultat vid doping-test.

Allmänt: hos patienter, vars käriltonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos) har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister, som påverkar detta system förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.5). I likhet med alla blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller slaganfall.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan inträffa hos patienter med eller utan anamnes på allergi eller bronkialastma, men är mest trolig hos patienter med en sådan anamnes.

Försämring eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats med användning av tiaziddiuretika.

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats med tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivitetsreaktion uppträder under behandling, rekommenderas att behandlingen avbryts. Om ett återinsättande av diuretikabehandlingen bedöms nödvändig, rekommenderas att utsatta områden skyddas mot sol eller artificiellt UVA.

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Laktos: detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom: sulfonamid läkemedel eller sulfonamidderivat läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Hydroklortiazid är en sulfonamid och endast enstaka fall av akut trångvinkelglaukom har hittills rapporterats med hydroklortiazid. Symtomen inkluderar akut synnedsättning eller okulär smärta vilka vanligtvis uppkommer inom timmar till veckor efter insättandet av läkemedlet. Obehandlad akut trångvinkelglaukom leder till permanent synnedsättning. Den primära behandlingen är att avsluta läkemedelsbehandlingen så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling ska övervägas om det intraokulära trycket kvarstår okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera anamnestiska uppgifter om sulfonamid- eller pencillinallergi (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra antihypertensiva medel: den antihypertensiva effekten av CoAprovel kan ökas vid samtidig administration av andra antihypertensiva läkemedel. Irbesartan och hydroklortiazid (i doser upp till 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) har med bibehållen säkerhet givits tillsammans med andra antihypertensiva läkemedel inklusive kalcium-antagonister och betareceptorblockerare. Tidigare behandling med högdos-diuretika kan resultera i minskad plasmavolym och risk för hypotension när behandling med irbesartan med eller utan tiaziddiuretika inleds såvida inte den minskade plasmavolymen korrigerats först (se avsnitt 4.4).

Läkemedel innehållande aliskiren och ACE-hämmare: Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Litium: reversibla öknings av serumlitiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare. Liknande effekter har hittills rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Dessutom reduceras litiumclearance av tiazider vilket innebär att risken för litiumtoxicitet skulle kunna vara ökad med CoAprovel. Därför är kombinationen av litium och CoAprovel inte att rekommendera (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms nödvändig rekommenderas noggrann kontroll av serumlitiumnivåerna.

Läkemedel som påverkar kalium: den kaliumutarmande effekten av hydroklortiazid är försvagad genom den kaliumsparande effekten av irbesartan. Denna effekt av hydroklortiazid på serumkalium skulle emellertid kunna förväntas att bli förstärkt av andra läkemedel som förknippats med kaliumförluster och hypokalemi (som t ex andra kalium-diuretika, laxermedel, amfotericin,

karbenoxolon, G penicillin-natrium). Erfarenheter av användning av andra läkemedel, som motverkar renin-angiotensinsystemet, har dock visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel, som kan höja serumkaliumnivåerna (t ex heparinnatrium), kan medföra ökning i serumkalium-koncentrationen. Adekvat monitorering av serumkalium rekommenderas hos riskpatienter (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar: periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när CoAprovel ges med läkemedel som påverkas negativt av störningar i serumkaliumnivåerna (t ex digitalisglykosider, antiarytmika).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: när angiotensin II-antagonister ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAIDs) kan den antihypertensiva effekten försvagas.

Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna skall vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Övrig information om interaktioner med irbesartan: i kliniska studier påverkades inte irbesartans farmakokinetik av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseras huvudsakligen av CYP2C9 och i mindre utsträckning genom glukuronidering. Inga signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner observerades då irbesartan gavs samtidigt med warfarin, ett läkemedel som metaboliseras av CYP2C9. Effekten av CYP2C9-inducerare, såsom rifampicin, på irbesartans farmakokinetik har inte utvärderats. Digoxins farmakokinetik påverkades inte vid samtidig administrering av irbesartan.

Övrig information om interaktioner med hydroklortiazid: vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Alkohol: förstärkning av ortostatisk hypotension kan inträffa;

Antidiabetika (orala läkemedel och insulin): dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas (se avsnitt 4.4);

Kolestyramin- och kolestipolresiner: absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare. CoAprovel bör tas minst en timme före eller fyra timmar efter dessa läkemedel;

Kortikosteroider, ACTH: elektrolyt-utarmning, särskilt hypokalemi, kan förstärkas;

Digitalis glykosider: tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi befrämjar uppkomsten av digitalis-inducerade hjärt-arytmier (se avsnitt 4.4);

Icke-steroida anti-inflammatoriska medel: administrering av icke-steroida anti-inflammatoriska medel kan reducera den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika hos vissa patienter;

Pressorsubstanser (t ex noradrenalin): effekten av pressor-aminer kan minska, men inte i sådan utsträckning att användning av dessa uteslutes;

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel (t ex tubokurarin): effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel kan förstärkas av hydroklortiazid;

Medel mot gikt: dosjusteringar av läkemedel mot gikt kan bli nödvändiga då hydroklortiazid kan höja urinsyranivåerna i serum. Dosökning av probenecid eller sulfapyrazon kan bli nödvändig; samtidigt intag av tiazid-diuretika kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol;

Kalciumsalter: tiaziddiuretika kan öka serumkalciumnivåerna p g a minskad utsöndring. Om kalciumsupplement eller kalciumsparande läkemedel (såsom vitamin D behandling) måste ges, så bör kalciumnivåerna kontrolleras och kalciumdosen justeras i enlighet därmed;

Karbamazepin: samtidig användning av karbamazepin och hydroklortiazid har associerats med risk för symptomatisk hyponatremi. Elektrolyter ska följas upp under samtidig behandling. Om möjligt ska annan klass av diuretika användas;

Andra interaktioner: den hypoglykemiska effekten av beta-blockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider. Antikolinergika (t ex atropin, beperiden) kan öka biotillgängligheten av tiazid-diuretika genom att minska den gastrointestinala motiliteten och magens tömningshastighet. Tiazider kan öka risken för biverkningar orsakat av amantadin. Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel (som t ex cyklofosfamid, metotrexat) samt potentiera deras myelosuppressiva effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

AIIRAs bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). AIIRAs är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Det finns inga kontrollerade epidemiologiska data rörande risken för Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs), men motsvarande risker kan finnas för denna läkemedelgrupp. Om inte fortsatt AIIRAs behandling anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Det finns begränsad erfarenhet av hydroklortiazidbehandling under graviditet, särskilt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på hydroklortiazids farmakologiska verkningsmekanism kan användning under den andra och tredje trimestern påverka placentaperfusionen negativt och ge oönskade effekter på foster och nyfödda såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas mot graviditetsödem, hypertoni under graviditeten eller preeklampsi på grund av risken för att minskad plasmavolym eller nedsatt placentaperfusion uppstår utan att det ger effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av essentiell hypertoni hos gravida kvinnor utom i sällsynta fall där ingen annan behandling kan användas.

Då CoAprovel innehåller hydroklortiazid rekommenderas det inte under första trimestern av graviditeten. Byte till lämplig alternativ behandling bör genomföras före en planerad graviditet.

Amning:

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Eftersom ingen information angående användning av CoAprovel under amning finns, rekommenderas inte CoAprovel utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Det är okänt om irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från råttor har visat att irbesartan och dess metaboliter utsöndras i mjölk (för mer detaljer, se avsnitt 5.3).

Hydroklortiazid:

Små mängder hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk. Höga doser av tiazider orsakar kraftig diures vilket kan hämma mjölkproduktionen. Behandling med CoAprovel under amning rekommenderas ej. Om CoAprovel används under amning ska doserna hållas så låga som möjligt.

Fertilitet:

Irbesartan hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor eller deras avkomma. Råttorna hade behandlats upp till de dosnivåer som inducerade de första tecknen på parental toxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det ej troligt att CoAprovel påverkar denna förmåga. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner, bör hänsyn tagas till att tillfällig yrsel eller trötthet kan inträffa under behandling av hypertoni.

4.8 Biverkningar

Kombinationen irbesartan/hydroklortiazid:

Hos 898 hypertonipatienter som behandlats med olika doser irbesartan/hydroklortiazid (intervall: 37,5 mg/6,25 mg till 300 mg/25 mg) i placebokontrollerade studier upplevde 29,5% av patienterna biverkningar. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var yrsel (5,6%), trötthet (4,9%), illamående/kräkningar (1,8%) och förändrad miktions (1,4%). Vidare var ökning av s-urea (BUN) (2,3%), kreatinkinas (1,7%) och kreatinin (1,1%) vanligt förekommande i studierna.

Tabell 1 visar biverkningar som sågs i spontanrapportering och i placebokontrollerade studier.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i placebokontrollerade studier och spontana rapporter

<i>Undersökningar:</i>	Vanliga:	ökning av s-urea (BUN), kreatinin och kreatinkinas
	Mindre vanliga:	minskat serumkalium och natrium
<i>Hjärtat:</i>	Mindre vanliga:	synkope, hypotoni, takykardi, ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Vanliga:	yrsel
	Mindre vanliga:	ortostatisk yrsel
	Ingen känd frekvens:	huvudvärk
<i>Öron och balansorgan:</i>	Ingen känd frekvens:	tinnitus

<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	illamående/kräkningar diarré dyspepsi, dysgeusi
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Vanliga: Ingen känd frekvens:	förändrad miktion nedsatt njurfunktion, inklusive enstaka fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	svullnad av extremiteter artralgi, myalgi
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens:	hyperkalemi
<i>Blodkärl:</i>	Mindre vanliga:	rodnad
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Vanliga:	trötthet
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	fall av överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria
<i>Lever och gallvägar:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	gulsot hepatit, störd leverfunktion
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mindre vanliga:	sexuell dysfunktion, förändring av libido

Ytterligare information om de enskilda substanserna: förutom de biverkningar som listats ovan för kombinationsprodukten kan andra biverkningar, som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna, utgöra möjliga biverkningar för CoAprovel. Tabell 2 och 3 nedan beskriver biverkningar som rapporterats för de enskilda komponenterna i CoAprovel.

Tabell 2: Biverkningar rapporterade vid användning av **irbesartan** i monoterapi

<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	trombocytopeni
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mindre vanliga:	bröstsmärtor

Tabell 3: Biverkningar rapporterade vid användning av **hydroklortiazid** i monoterapi

<i>Undersökningar:</i>	Ingen känd frekvens:	elektrolyttrubbningar (inklusive hypokalemi och hyponatremi, se avsnitt 4.4), hyperurikemi, glukosuri, hyperglukemi, ökade kolesterol- och triglyceridnivåer
<i>Hjärtat:</i>	Ingen känd frekvens:	hjärtarytmier
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	aplastisk anemi, benmärgsdepression, neutropeni/agranulocytos, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	vertigo, parestesier, yrsel, rastlöshet
<i>Ögon:</i>	Ingen känd frekvens:	övergående dimsyn, xantopsi, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	andningspåverkan (inkluderande pneumoni och lungödem)
<i>Magtarmkanalen:</i>	Ingen känd frekvens:	pankreatit, anorexi, diarré, obstipation, magbesvär, sialoadenit, aptitförlust

<i>Njurar och urinvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	interstitiell nefrit, njursvikt
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	Ingen känd frekvens:	anafylaktiska reaktioner, toxisk epidermal nekrolys, nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit), kutan lupus erytematosus-liknande hudreaktioner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaktioner, hudutslag, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Ingen känd frekvens:	svaghet, muskelkramper
<i>Blodkärl:</i>	Ingen känd frekvens:	postural hypotension
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Ingen känd frekvens:	feber
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	gulsot (intrahepatisk gallstas)
<i>Psykiska störningar:</i>	Ingen känd frekvens:	depression, sömnstörningar

Dosberoende biverkningar av hydroklortiazid (särskilt elektrolytrubbningar) kan öka då dosen hydroklortiazid höjs.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns om behandling av överdosering med CoAprovel. Patienten skall övervakas noggrant, och behandlingen bör vara symtomatisk och understödande. Hanteringen beror på tiden sedan intagandet och symtomens svårighetsgrad. Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning och/eller magsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin bör följas frekvent. Om hypotension inträffar, bör patienten läggas ner, och snabbt tillföras salt och volymersättningsmedel.

De troligaste effekterna av överdosering med irbesartan kan förväntas vara hypotension och takykardi; bradykardi skulle också kunna inträffa.

Överdoser med hydroklortiazid är associerad med elektrolytutarmning (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering som ett resultat av alltför stark diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och dåsighet. Hypokalemi kan resultera i muskelspasmer och/eller accentuera arytmier i samband med samtidigt bruk av digitalis eller vissa antiarytmiska läkemedel.

Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys. I vilken mån hydroklortiazid avlägsnas genom hemodialys är inte fastställt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: angiotensin-II receptor antagonist, kombination
ATC-kod: C09DA04.

CoAprovel är en kombination av en angiotensin-II receptor antagonist, irbesartan, och ett tiazid-diuretikum, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa substanser har en additiv blodtryckssänkande effekt, genom att reducera blodtrycket mer än de enskilda komponenterna var för sig.

Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT₁). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT₁ receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT₁) receptorerna ger ökning i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationerna. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser hos patienter utan risk för obalans i elektrolyterna (se avsnitt 4.4 och 4.5). Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Verkningsmekanismen för den antihypertensiva effekten av ett tiaziddiuretikum är ej fullständigt känd. Tiazider påverkar den tubulära återabsorptionen av elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma omfattning. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid reducerar plasmavolymen, ökar plasmareninaktiviteten, ökar aldosteroninsöndringen, vilket resulterar i ökade förluster av kalium och bikarbonat genom urinen och minskade serumkaliumnivåer. Troligen på grund av blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, tenderar en samtidig administrering av irbesartan att motverka förlusten av kalium som förknippas med tiaziddiuretika. Efter oral administrering av hydroklortiazid, påbörjas diuresen inom 2 timmar, når sitt maximum efter ungefär 4 timmar och kvarstår under 6 till 12 timmar.

Kombinationen av hydroklortiazid och irbesartan ger dosrelaterade additiva blodtryckssänkningar inom rekommenderat dosintervall. Tillägg av 12,5 mg hydroklortiazid till 300 mg irbesartan en gång dagligen till patienter som ej kontrollerats tillräckligt på 300 mg irbesartan enbart gav en ytterligare placebo-korrigerad diastolisk blodtryckssänkning vid dalvärdet (24 timmar efter dosering) på 6,1 mm Hg. Kombinationen av 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid ger totalt sett en placebokorrigerad systolisk/diastolisk sänkning på upp till 13,6/11,5 mm Hg.

Begränsade kliniska data (7 av 22 patienter) tyder på att patienter som inte kontrolleras med kombinationen 300 mg/12,5 mg kan göra detta då dosen ökas till 300 mg/25 mg. Hos dessa patienter observerades en ytterligare blodtryckssänkande effekt, både systoliskt (SBP) och diastoliskt (DBP) (13,3 respektive 8,3 mm Hg).

Dosering en gång dagligen med 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid gav en systolisk/diastolisk placebokorrigerad blodtryckssänkning vid dalvärdet (24 timmar efter dosintag) på i medeltal 12,9/6,9 mm Hg hos patienter med mild till måttlig hypertoni. Den maximala effekten erhålles inom 3-6 timmar. Ambulatorisk blodtrycksuppföljning har visat att kombinationen 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid givet en gång dagligen ger en jämn reduktion av blodtrycket under en 24-timmars period med en genomsnittlig 24 timmars placebokorrigerad systolisk/diastolisk blodtryckssänkning på 15,8/10 mm Hg. Vid ambulatorisk blodtrycksuppföljning var dalvärdet i förhållande till den maximala effekten av CoAprovel 150 mg/12,5 mg 100%. Mätt med blodtrycksmanschett under mottagningsbesök var dalvärdet i förhållande till maximal effekt 68% och 76% för CoAprovel 150 mg/12,5 mg respektive CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Dessa 24-timmars effekter observerades utan alltför kraftiga maximala blodtryckseffekter och är förenliga med säker och effektiv blodtryckssänkning över doseringsintervallet en gång dagligen.

Hos patienter som inte adekvat kunnat kontrolleras på 25 mg hydroklortiazid enbart, ger tillägg av irbesartan en ytterligare placebo-korrigerad systolisk/diastolisk reduktion av blodtrycket på i medeltal 11,1/7,2 mm Hg.

Den blodtryckssänkande effekten av irbesartan i kombination med hydroklortiazid är märkbar efter första dosen och har till stor del framträtt inom 1-2 veckor, med maximal effekt inom 6-8 veckor. I långtidsstudier har effekten av irbesartan/hydroklortiazid bibehållits i mer än ett år. Även om detta ej

specifikt studerats med CoAprovel har ”Rebound”-hypertoni ej observerats med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinationen av irbesartan och hydroklortiazid på morbiditet och mortalitet har ej studerats. Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid reducerar risken för kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Det föreligger ingen skillnad i terapi svar med CoAprovel oavsett ålder eller kön. Som för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet, har svarta hypertoniker en märkbart sämre respons på irbesartan i monoterapi. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen) är den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som den hos icke-svarta patienter.

Effekt och säkerhet av CoAprovel som initial behandling vid grav hypertoni (definierad som SeDBP \geq 110 mmHg) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, 8-veckors multicenterstudie med parallella grupper och aktiv kontroll. Totalt 697 patienter randomiserades i förhållandet 2:1 till antingen irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller till irbesartan 150 mg och upptitrerades (utan att mäta effekten av den lägre dosen) efter en vecka till irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller till irbesartan 300 mg.

Studien inkluderade 58% män. Patienternas medelålder var 52,5 år, 13% var \geq 65 år och endast 2% var \geq 75 år gamla. Tolv procent (12%) av patienterna var diabetiker, 34% hade hyperlipidemi och den vanligaste hjärtkärl-sjukdomen var stabil angina pectoris hos 3,5% av deltagarna.

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP $<$ 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2%) av patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP $<$ 90 mmHg jämfört med 33,2% av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/113 mmHg i vardera behandlingsgrupp och sänkningarna i SeSBP/SeDBP efter 5 veckor var 30,8/24,0 mmHg och 21,1/19,3 mmHg för irbesartan/hydroklortiazid respektive irbesartan ($p < 0,0001$).

Typ och frekvens av de biverkningar som rapporterades hos patienter behandlade med kombinationen var jämförbar med biverkningsprofilen för patienter i monoterapi. Under den 8 veckor långa behandlingsperioden rapporterades inga fall av synkope i någon av behandlingsgrupperna. Det var 0,6% och 0% av patienterna som rapporterade hypotoni och 2,8% och 3,1% av patienterna som rapporterade yrsel som biverkan i kombinations- respektive monoterapigruppen.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i

aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig administrering av hydroklortiazid och irbesartan har ingen effekt på respektive läkemedels farmakokinetik.

Irbesartan och hydroklortiazid är oralt verksamma läkemedel som inte kräver biotransformering för att utöva aktivitet. Efter oral administrering av CoAprovel är den absoluta biotillgängligheten 60-80% och 50-80% för irbesartan respektive hydroklortiazid. Föda påverkar ej biotillgängligheten av CoAprovel. Maximala plasmakoncentrationen uppnås 1,5-2 timmar efter oral administrering för irbesartan och efter 1-2,5 timmar för hydroklortiazid.

Plasmaproteinbindningen för irbesartan är cirka 96% med försumbar bindning till blodcellskomponenterna. Distributionsvolymen för irbesartan är 53-93 liter. Hydroklortiazid är proteinbundet till 68% i plasma, och den skenbara distributionsvolymen är 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan uppvisar linjär och dosproportionell farmakokinetik i dosområdet 10-600 mg. En proportionellt mindre ökning av den orala absorptionen observerades vid doser över 600 mg; orsaken till detta är okänd. Totala och renala clearance är 157-176 respektive 3-3,5 ml/min. Den terminala halveringstiden vid elimination av irbesartan är 11-15 timmar. Steady state för plasmakoncentrationen uppnås inom 3 dagar efter påbörjande av dosering en gång dagligen. Begränsad ackumulation av irbesartan (< 20%) ses i plasma efter upprepade doser en gång dagligen. I en studie har något högre plasmakoncentrationer av irbesartan observerats hos kvinnliga hypertoniker. Det förelåg emellertid ingen skillnad i halveringstid och ackumulation av irbesartan. Dosjustering är ej nödvändig för kvinnliga patienter. AUC och C_{max} värden för irbesartan var också något högre för äldre patienter (≥ 65 år) än för yngre (18-40 år). Den terminala halveringstiden var dock inte signifikant förändrad. Dosjusteringar är ej nödvändiga hos äldre patienter. Halveringstiden i medeltal i plasma för hydroklortiazid har rapporterats variera mellan 5-15 timmar.

Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzymet CYP3A4 har försumbar effekt. Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan återfinns cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen. Hydroklortiazid metaboliseras ej men utsöndras snabbt genom njurarna. Minst 61% av oral dos elimineras oförändrad inom 24 timmar. Hydroklortiazid passerar placenta-, men ej blodhjärnbarriären, och utsöndras i bröstmjolk.

Nedsatt njurfunktion: hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter i hemodialys är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys. Hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min har halveringstiden för elimination av hydroklortiazid rapporterats öka till 21 timmar.

Nedsatt leverfunktion: hos patienter med mild till måttlig cirros är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Studier har ej genomförts på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irbesartan/hydroklortiazid: den potentiella toxiciteten av irbesartan/hydroklortiazid kombinationen efter oral administrering utvärderades hos råttor och macaque-apor i studier på upp till 6 månader. Inga toxikologiska fynd av betydelse för terapeutisk användning hos människor sågs.

Följande förändringar, observerade hos råttor och macaque-apor, som fick irbesartan/hydroklortiazid i kombinationen 10/10 och 90/90 mg/kg/dag, sågs också med ett av de två läkemedlen enbart och/eller var sekundära till minskningen i blodtryck (inga signifikanta toxikologiska interaktioner observerades):

- njurförändringar, karakteriserade av lätta ökning av serumurea och kreatinin och hyperplasi/hypertrofi av den juxtaglomerulära apparaten, vilket är en direkt följd av interaktioner av irbesartan med renin-angiotensin-systemet;
- lätta sänkningar av erytrocyt-parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit);
- färgförändring, sår och fokal nekros av magslemhinnan observerades hos få råttor i en 6-månaders toxicitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag, och irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Dessa lesioner observerades inte hos macaque-apor.
- minskningar av serumkalium på grund av hydroklortiazid, delvis förhindrade när hydroklortiazid gavs i kombination med irbesartan.

De flesta av de ovan nämnda effekterna tycks bero på den farmakologiska aktiviteten av irbesartan (blockad av angiotensin-II-inducerad hämning av reninfrisättning, med stimulering av de reninproducerande cellerna) och förekommer även med hämmare av ACE. Dessa fynd tycks ej ha någon betydelse för användning av terapeutiska doser av irbesartan/hydroklortiazid på människa.

Inga teratogena effekter har observerats hos råttor som givits irbesartan och hydroklortiazid i kombination i doser som givit toxicitet hos modern. Effekten av kombinationen av irbesartan/hydroklortiazid på fertiliteten har ej utvärderats i djurstudier, eftersom det inte finns några tecken på negativa effekter på fertiliteten på djur eller människa med vare sig irbesartan eller hydroklortiazid givet enbart. Emellertid har en annan angiotensin-II antagonist, administrerad för sig, påverkat fertilitetsparametrar hos djur. Dessa fynd observerades också med lägre doser av denna angiotensin-II antagonist när denna gavs i kombination med hydroklortiazid.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet eller klastogenicitet med kombinationen irbesartan/hydroklortiazid. Den carcinogena potentialen med irbesartan och hydroklortiazid i kombination har ej utvärderats i djurstudier.

Irbesartan: inga tecken på systemtoxicitet eller onormal toxicitet på målorgan förelåg vid kliniskt relevanta doser. I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos råttor och ≥ 100 mg/kg/dag hos macaque-apor) en sänkning av laboratorievärden för röda blodkroppar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Hos råttor och macaque-apor inducerade irbesartan i mycket höga doser (≥ 500 mg/kg/dag) degenerativa förändringar i njurarna (såsom interstitiell nefrit, tubulär dilatation, basofila tubuli, ökade plasmakoncentrationer av urinämne och kreatinin) vilka anses sekundära till den hypotensiva effekten av läkemedlet som medförde minskad renal perfusion. Vidare inducerade irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulära cellerna (hos råttor vid doser ≥ 90 mg/kg/dag, hos macaque-apor vid doser på ≥ 10 mg/kg/dag). Alla dessa förändringar ansågs orsakade av den farmakologiska effekten av irbesartan. Vid terapeutiska doser av irbesartan till människa, synes hyperplasin/hypertrofin av de juxtaglomerulära cellerna ej ha någon relevans.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

Djurstudier med irbesartan visade på råttfoster övergående toxiska effekter (förstorat njurbäcken, hydrouretär eller subkutant ödem), som försvann efter födseln. Hos kaniner observerades abort eller tidig resorption vid doser, som hos modern orsakade signifikant toxicitet inklusive död. Inga teratogena effekter sågs hos råttor eller kanin.

Hydroklortiazid: även om osäkra tecken på genotoxicitet eller karcinogenicitet setts i en del experimentella modeller, så har omfattande klinisk erfarenhet med hydroklortiazid ej visat på ett samband mellan dess användning och en ökning av cancer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Hypromellos

Kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Titandioxid

Makrogol 3000

Röd och gul järnoxid

Karnaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 28 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 30 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 56 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 84 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 90 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 98 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 56 x 1 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/086/016-020
EU/1/98/086/022
EU/1/98/086/030
EU/1/98/086/033

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 15 oktober 1998
Datum för senaste förnyelse: 15 oktober 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CoAprovel 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg irbesartan och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 53,3 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rosa, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2788 ingraverat på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Denna kombinationstablett är indicerad för vuxna patienter vars blodtryck ej är tillfredsställande kontrollerat på irbesartan eller hydroklortiazid i monoterapi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

CoAprovel kan tas en gång dagligen, med eller utan föda.

Dostitrering med de enskilda komponenterna (dvs irbesartan och hydroklortiazid) kan rekommenderas.

När det anses kliniskt lämpligt kan direkt byte från monoterapi till de fasta kombinationerna övervägas:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kan ges till patienter vars blodtryck ej är tillfredsställande kontrollerat med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg i monoterapi.
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med irbesartan 300 mg eller med CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg kan ges till patienter otillräckligt kontrollerade med CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Doser högre än 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gång dagligen kan ej rekommenderas.

Vid behov, kan CoAprovel ges tillsammans med ett annat blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion: p g a innehållet av hydroklortiazid rekommenderas inte CoAprovel till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Loop-diuretika är att föredra framför tiazider till denna patientkategori. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion vilkas renala kreatininclearance är ≥ 30 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion: CoAprovel är ej indicerat till patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Tiazider bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre patienter: ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Pediatrika population: CoAprovel rekommenderas inte till barn och ungdomar på grund av att säkerhet och effekt inte har kartlagts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra sulfonamidderivat (hydroklortiazid är ett sulfonamidderivat läkemedel)
- Graviditet i andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Svår njursufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi
- Svår leverinsufficiens, biliär cirros och gallstas
- Samtidig användning av CoAprovel och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotension - Dehydrerade patienter: CoAprovel har i sällsynta fall förknippats med symtomatisk hypotension hos hypertoniker utan andra riskfaktorer för hypotoni. Symtomatisk hypotension kan förväntas uppträda hos patienter med hypovolemi och/eller natriumbrist efter kraftig diuretikabehandling, dietär saltreduktion, diarré eller kräkningar. Innan behandling med CoAprovel påbörjas bör dessa tillstånd korrigeras.

Njurartärstenos - Renovaskulär hypertoni: det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens, när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enda fungerande njure, behandlas med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister. Även om detta inte är dokumenterat med CoAprovel, bör en liknande effekt förutses.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation: när CoAprovel användes till patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas periodisk kontroll av serumkalium-, serumkreatinin- och serumurinsyranivåerna. Det finns ingen erfarenhet av behandling med CoAprovel hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation. CoAprovel bör inte användas på patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Tiaziddiuretika-associerad azotemi kan inträffa hos patienter med försämrad njurfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion vilkas kreatininclearance är ≥ 30 ml/min. Emellertid bör denna kombinationstablett ges med försiktighet till patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance ≥ 30 ml/min men < 60 ml/min).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS): Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Nedsatt leverfunktion: tiazider bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre förändringar av vätske- och elektrolytbalansen kan utlösa leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet med CoAprovel hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Aorta- mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati: liksom med andra kärldilaterare, skall särskild försiktighet iakttagas hos patienter med aorta- eller mitralklaffstenos, eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati.

Primär aldosteronism: patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av CoAprovel.

Metabola och endokrina effekter: tiazidterapi kan försämra glukostoleransen. Hos diabetiker kan därför dosjustering behöva göras av insulin eller peroral antidiabetika. Latent diabetes mellitus kan kliniskt manifesteras under tiazidbehandling. Ökningar i kolesterol- och triglyceridnivåer har förknippats med behandling med tiaziddiuretika; emellertid har minimala eller inga effekter rapporterats vid dosen 12,5 mg som CoAprovel, innehåller. Hyperurikemi kan förekomma eller manifest gikt kan utlösas hos vissa patienter som erhåller tiazidbehandling.

Elektrolytrubbningar: i likhet med patienter som får diuretikabehandling, bör periodisk bestämning av serumelektrolyter göras vid lämpliga intervaller.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka vätske- eller elektrolytförändringar (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningstecken på vätske- eller elektrolytförändringar är muntorrhet, törst, svaghet, slöhet, sömnhet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar såsom illamående eller kräkningar. Även om hypokalemi kan utvecklas genom användning av tiaziddiuretika, så kan samtidig behandling med irbesartan reducera diuretikainducerad hypokalemi.

Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter som oralt intager en inadekvat mängd elektrolyter och hos patienter som får samtidig behandling med kortikosterioder eller ACTH. Däremot, beroende på irbesartan-komponenten i CoAprovel, skulle hyperkalemi kunna uppkomma, särskilt vid njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus. Lämplig kontroll av serum-kalium hos risk-patienter rekommenderas.

Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel bör användas med försiktighet tillsammans med CoAprovel (se avsnitt 4.5).

Det finns inga tecken på att irbesartan skulle kunna reducera eller förebygga diuretika-inducerad hyponatremi. Kloridbrist är i allmänhet mild och kräver vanligen inte behandling.

Tiazider kan minska utsöndringen av kalcium i urin och orsaka, i frånvaro av kända rubbningar i kalciummetabolismen, intermittent och lätt förhöjning av serumkalcium-nivåerna. Uttalad hyperkalcemi kan vara bevis på dold hyperparathyreoidism. Tiazider skall utsättas innan tester av parathyreoideafunktionen genomförs.

Tiazider har visat sig öka utsöndringen av magnesium i urin, vilket kan resultera i hypomagnesemi.

Litium: kombinationen av litium och CoAprovel rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Anti-dopingtest: innehållet av hydroklortiazid i detta läkemedel kan ge ett positivt analysresultat vid doping-test.

Allmänt: hos patienter, vars käriltonus och njurfunktion huvudsakligen är beroende av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursjukdom, inklusive njurartärsstenos) har behandling med ACE-hämmare eller angiotensin-II receptor antagonister, som påverkar detta system förknippats med akut hypotension, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.5). I likhet med alla blodtryckssänkande läkemedel, kan alltför kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom orsaka en hjärtinfarkt eller slaganfall.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan inträffa hos patienter med eller utan anamnes på allergi eller bronkialastma, men är mest trolig hos patienter med en sådan anamnes.

Försämring eller aktivering av systemisk lupus erytematosus har rapporterats med användning av tiaziddiuretika.

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats med tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivitetsreaktion uppträder under behandling, rekommenderas att behandlingen avbryts. Om ett återinsättande av diuretikabehandlingen bedöms nödvändig, rekommenderas att utsatta områden skyddas mot sol eller artificiellt UVA.

Graviditet: behandling med Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs) bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med AIIRAs anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Laktos: detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom: sulfonamid läkemedel eller sulfonamidderivat läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Hydroklortiazid är en sulfonamid och endast enstaka fall av akut trångvinkelglaukom har hittills rapporterats med hydroklortiazid. Symtomen inkluderar akut synnedsättning eller okulär smärta vilka vanligtvis uppkommer inom timmar till veckor efter insättandet av läkemedlet. Obehandlad akut trångvinkelglaukom leder till permanent synnedsättning. Den primära behandlingen är att avsluta läkemedelsbehandlingen så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling ska övervägas om det intraokulära trycket kvarstår okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera anamnesticiska uppgifter om sulfonamid- eller pencillinallergi (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra antihypertensiva medel: den antihypertensiva effekten av CoAprovel kan ökas vid samtidig administration av andra antihypertensiva läkemedel. Irbesartan och hydroklortiazid (i doser upp till 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) har med bibehållen säkerhet givits tillsammans med andra antihypertensiva läkemedel inklusive kalcium-antagonister och betareceptorblockerare. Tidigare behandling med högdos-diuretika kan resultera i minskad plasmavolym och risk för hypotension när behandling med irbesartan med eller utan tiaziddiuretika inleds såvida inte den minskade plasmavolymen korrigerats först (se avsnitt 4.4).

Läkemedel innehållande aliskiren och ACE-hämmare: Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Litium: reversibla öknings av serumlitiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium med ACE-hämmare. Liknande effekter har hittills rapporterats i mycket sällsynta fall med irbesartan. Dessutom reduceras litiumclearance av tiazider vilket innebär att risken för litiumtoxicitet skulle kunna vara ökad med CoAprovel. Därför är kombinationen av litium och CoAprovel inte att rekommendera (se avsnitt 4.4). Om kombinationen bedöms nödvändig rekommenderas noggrann kontroll av serumlitiumnivåerna.

Läkemedel som påverkar kalium: den kaliumutarmande effekten av hydroklortiazid är försvagad genom den kaliumsparande effekten av irbesartan. Denna effekt av hydroklortiazid på serumkalium skulle emellertid kunna förväntas att bli förstärkt av andra läkemedel som förknippats med kaliumförluster och hypokalemi (som t ex andra kalium-diuretika, laxermedel, amfotericin,

karbenoxolon, G penicillin-natrium). Erfarenheter av användning av andra läkemedel, som motverkar renin-angiotensinsystemet, har dock visat att samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel, som kan höja serumkaliumnivåerna (t ex heparinnatrium), kan medföra ökning i serumkalium-koncentrationen. Adekvat monitorering av serumkalium rekommenderas hos riskpatienter (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumförändringar: periodisk kontroll av serumkaliumnivåerna rekommenderas när CoAprovel ges med läkemedel som påverkas negativt av störningar i serumkaliumnivåerna (t ex digitalisglykosider, antiarytmika).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel: när angiotensin II-antagonister ges samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (dvs selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAIDs) kan den antihypertensiva effekten försvagas.

Som för ACE-hämmare, kan samtidig användning av angiotensin II-antagonister och NSAIDs leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med redan dålig njurfunktion. Kombinationen skall ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienterna skall vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Övrig information om interaktioner med irbesartan: i kliniska studier påverkades inte irbesartans farmakokinetik av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseras huvudsakligen av CYP2C9 och i mindre utsträckning genom glukuronidering. Inga signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner observerades då irbesartan gavs samtidigt med warfarin, ett läkemedel som metaboliseras av CYP2C9. Effekten av CYP2C9-inducerare, såsom rifampicin, på irbesartans farmakokinetik har inte utvärderats. Digoxins farmakokinetik påverkades inte vid samtidig administrering av irbesartan.

Övrig information om interaktioner med hydroklortiazid: vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Alkohol: förstärkning av ortostatisk hypotension kan inträffa;

Antidiabetika (orala läkemedel och insulin): dosjustering av det antidiabetiska läkemedlet kan krävas (se avsnitt 4.4);

Kolestyramin- och kolestipolresiner: absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare. CoAprovel bör tas minst en timme före eller fyra timmar efter dessa läkemedel;

Kortikosteroider, ACTH: elektrolyt-utarmning, särskilt hypokalemi, kan förstärkas;

Digitalis glykosider: tiazid-inducerad hypokalemi eller hypomagnesemi befrämjar uppkomsten av digitalis-inducerade hjärt-arytmier (se avsnitt 4.4);

Icke-steroida anti-inflammatoriska medel: administrering av icke-steroida anti-inflammatoriska medel kan reducera den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika hos vissa patienter;

Pressorsubstanser (t ex noradrenalin): effekten av pressor-aminer kan minska, men inte i sådan utsträckning att användning av dessa uteslutes;

Icke-depolariserande muskelavslappnande medel (t ex tubokurarin): effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel kan förstärkas av hydroklortiazid;

Medel mot gikt: dosjusteringar av läkemedel mot gikt kan bli nödvändiga då hydroklortiazid kan höja urinsyranivåerna i serum. Dosökning av probenecid eller sulfipyrazon kan bli nödvändig; samtidigt intag av tiazid-diuretika kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol;

Kalciumsalter: tiaziddiuretika kan öka serumkalciumnivåerna p g a minskad utsöndring. Om kalciumsupplement eller kalciumparande läkemedel (såsom vitamin D behandling) måste ges, så bör kalciumnivåerna kontrolleras och kalciumdosen justeras i enlighet därmed;

Karbamazepin: samtidig användning av karbamazepin och hydroklortiazid har associerats med risk för symptomatisk hyponatremi. Elektrolyter ska följas upp under samtidig behandling. Om möjligt ska annan klass av diuretika användas;

Andra interaktioner: den hypoglykemiska effekten av beta-blockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider. Antikolinergika (t ex atropin, beperiden) kan öka biotillgängligheten av tiazid-diuretika genom att minska den gastrointestinala motiliteten och magens tömningshastighet. Tiazider kan öka risken för biverkningar orsakat av amantadin. Tiazider kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska läkemedel (som t ex cyklofosfamid, metotrexat) samt potentiera deras myelosuppressiva effekter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

AIIRAs bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). AIIRAs är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Det finns inga kontrollerade epidemiologiska data rörande risken för Angiotensin II Receptor Antagonister (AIIRAs), men motsvarande risker kan finnas för denna läkemedelgrupp. Om inte fortsatt AIIRAs behandling anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med AIIRAs avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med AIIRAs under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för AIIRAs förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt AIIRAs bör observeras noggrant med avseende på hypertension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid:

Det finns begränsad erfarenhet av hydroklortiazidbehandling under graviditet, särskilt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentan. Baserat på hydroklortiazids farmakologiska verkningsmekanism kan användning under den andra och tredje trimestern påverka placentaperfusionen negativt och ge oönskade effekter på foster och nyfödda såsom ikterus, elektrolytrubbningar och trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas mot graviditetsödem, hypertoni under graviditeten eller preeklampsi på grund av risken för att minskad plasmavolym eller nedsatt placentaperfusion uppstår utan att det ger effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av essentiell hypertoni hos gravida kvinnor utom i sällsynta fall där ingen annan behandling kan användas.

Då CoAprovel innehåller hydroklortiazid rekommenderas det inte under första trimestern av graviditeten. Byte till lämplig alternativ behandling bör genomföras före en planerad graviditet.

Amning:

Angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA):

Eftersom ingen information angående användning av CoAprovel under amning finns, rekommenderas inte CoAprovel utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Det är okänt om irbesartan eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från råttor har visat att irbesartan och dess metaboliter utsöndras i mjölk (för mer detaljer, se avsnitt 5.3).

Hydroklortiazid:

Små mängder hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk. Höga doser av tiazider orsakar kraftig diures vilket kan hämma mjölkproduktionen. Behandling med CoAprovel under amning rekommenderas ej. Om CoAprovel används under amning ska doserna hållas så låga som möjligt.

Fertilitet:

Irbesartan hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor eller deras avkomma. Råttorna hade behandlats upp till de dosnivåer som inducerade de första tecknen på parental toxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Baserat på dess farmakodynamiska egenskaper är det ej troligt att CoAprovel påverkar denna förmåga. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner, bör hänsyn tagas till att tillfällig yrsel eller trötthet kan inträffa under behandling av hypertoni.

4.8 Biverkningar

Kombinationen irbesartan/hydroklortiazid:

Hos 898 hypertonipatienter som behandlats med olika doser irbesartan/hydroklortiazid (intervall: 37,5 mg/6,25 mg till 300 mg/25 mg) i placebokontrollerade studier upplevde 29,5% av patienterna biverkningar. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var yrsel (5,6%), trötthet (4,9%), illamående/kräkningar (1,8%) och förändrad miktions (1,4%). Vidare var ökning av s-urea (BUN) (2,3%), kreatinkinas (1,7%) och kreatinin (1,1%) vanligt förekommande i studierna.

Tabell 1 visar biverkningar som sågs i spontanrapportering och i placebokontrollerade studier.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar i placebokontrollerade studier och spontana rapporter

<i>Undersökningar:</i>	Vanliga:	ökning av s-urea (BUN), kreatinin och kreatinkinas
	Mindre vanliga:	minskat serumkalium och natrium
<i>Hjärtat:</i>	Mindre vanliga:	synkope, hypotoni, takykardi, ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Vanliga:	yrsel
	Mindre vanliga:	ortostatisk yrsel
	Ingen känd frekvens:	huvudvärk
<i>Öron och balansorgan:</i>	Ingen känd frekvens:	tinnitus

<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	hosta
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	illamående/kräkningar diarré dyspepsi, dysgeusi
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Vanliga: Ingen känd frekvens:	förändrad miktions nedsatt njurfunktion, inklusive enstaka fall av njursvikt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4)
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	svullnad av extremiteter artralgi, myalgi
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens:	hyperkalemi
<i>Blodkärl:</i>	Mindre vanliga:	rodnad
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Vanliga:	trötthet
<i>Immunsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	fall av överkänslighetsreaktioner såsom angioödem, hudutslag och urtikaria
<i>Lever och gallvägar:</i>	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	gulsot hepatit, störd leverfunktion
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mindre vanliga:	sexuell dysfunktion, förändring av libido

Ytterligare information om de enskilda substanserna: förutom de biverkningar som listats ovan för kombinationsprodukten kan andra biverkningar, som tidigare rapporterats för någon av de enskilda komponenterna, utgöra möjliga biverkningar för CoAprovel. Tabell 2 och 3 nedan beskriver biverkningar som rapporterats för de enskilda komponenterna i CoAprovel.

Tabell 2: Biverkningar rapporterade vid användning av **irbesartan** i monoterapi

<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	trombocytopeni
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mindre vanliga:	bröstsmärtor

Tabell 3: Biverkningar rapporterade vid användning av **hydroklortiazid** i monoterapi

<i>Undersökningar:</i>	Ingen känd frekvens:	elektrolyttrubbningar (inklusive hypokalemi och hyponatremi, se avsnitt 4.4), hyperurikemi, glukosuri, hyperglukemi, ökade kolesterol- och triglyceridnivåer
<i>Hjärtat:</i>	Ingen känd frekvens:	hjärtarytmier
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	aplastisk anemi, benmärgsdepression, neutropeni/agranulocytos, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Ingen känd frekvens:	vertigo, parestesier, yrsel, rastlöshet
<i>Ögon:</i>	Ingen känd frekvens:	övergående dimsyn, xantopsi, akut myopi och akut sekundär trångvinkelglaukom
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens:	andningspåverkan (inkluderande pneumoni och lungödem)
<i>Magtarmkanalen:</i>	Ingen känd frekvens:	pankreatit, anorexi, diarré, obstipation, magbesvär, sialoadenit, aptitförlust

<i>Njurar och urinvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	interstitiell nefrit, njursvikt
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	Ingen känd frekvens:	anafylaktiska reaktioner, toxisk epidermal nekrolys, nekrotiserande angit (vaskulit, kutan vaskulit), kutan lupus erytematosus-liknande hudreaktioner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaktioner, hudutslag, urtikaria
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Ingen känd frekvens:	svaghet, muskelkramper
<i>Blodkärl:</i>	Ingen känd frekvens:	postural hypotension
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Ingen känd frekvens:	feber
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens:	gulsot (intrahepatisk gallstas)
<i>Psykiska störningar:</i>	Ingen känd frekvens:	depression, sömnstörningar

Dosberoende biverkningar av hydroklortiazid (särskilt elektrolytrubbningar) kan öka då dosen hydroklortiazid höjs.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns om behandling av överdosering med CoAprovel. Patienten skall övervakas noggrant, och behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande. Hanteringen beror på tiden sedan intagandet och symtomens svårighetsgrad. Föreslagna åtgärder inkluderar framkallande av kräkning och/eller magsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin bör följas frekvent. Om hypotension inträffar, bör patienten läggas ner, och snabbt tillföras salt och volymersättningsmedel.

De troligaste effekterna av överdosering med irbesartan kan förväntas vara hypotension och takykardi; bradykardi skulle också kunna inträffa.

Överdoser med hydroklortiazid är associerad med elektrolytutarmning (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering som ett resultat av alltför stark diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och dåsighet. Hypokalemi kan resultera i muskelspasmer och/eller accentuera arytmier i samband med samtidigt bruk av digitalis eller vissa antiarytmiska läkemedel.

Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys. I vilken mån hydroklortiazid avlägsnas genom hemodialys är inte fastställt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: angiotensin-II receptor antagonist, kombination
ATC-kod: C09DA04.

CoAprovel är en kombination av en angiotensin-II receptor antagonist, irbesartan, och ett tiazid-diuretikum, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa substanser har en additiv blodtryckssänkande effekt, genom att reducera blodtrycket mer än de enskilda komponenterna var för sig.

Irbesartan är en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II receptorantagonist (typ AT₁). Den förväntas blockera alla effekter av angiotensin-II, medierade via AT₁ receptorn, oberoende av källa eller syntesväg för angiotensin-II. Den selektiva antagonismen mot angiotensin-II (AT₁) receptorerna ger ökning i plasma-reninnivåerna och angiotensin-II-nivåerna och en sänkning av plasma-aldosteronkoncentrationerna. Serumkalium påverkas ej signifikant av enbart irbesartan vid rekommenderade doser hos patienter utan risk för obalans i elektrolyterna (se avsnitt 4.4 och 4.5). Irbesartan hämmar ej ACE (kininas-II), ett enzym som genererar angiotensin-II och som också bryter ned bradykinin till inaktiva metaboliter. Irbesartan fordrar ej metabolisk aktivering.

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Verkningsmekanismen för den antihypertensiva effekten av ett tiaziddiuretikum är ej fullständigt känd. Tiazider påverkar den tubulära återabsorptionen av elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma omfattning. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid reducerar plasmavolymen, ökar plasmareninaktiviteten, ökar aldosteroninsöndringen, vilket resulterar i ökade förluster av kalium och bikarbonat genom urinen och minskade serumkaliumnivåer. Troligen på grund av blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, tenderar en samtidig administrering av irbesartan att motverka förlusten av kalium som förknippas med tiaziddiuretika. Efter oral administrering av hydroklortiazid, påbörjas diuresen inom 2 timmar, når sitt maximum efter ungefär 4 timmar och kvarstår under 6 till 12 timmar.

Kombinationen av hydroklortiazid och irbesartan ger dosrelaterade additiva blodtryckssänkningar inom rekommenderat dosintervall. Tillägg av 12,5 mg hydroklortiazid till 300 mg irbesartan en gång dagligen till patienter som ej kontrollerats tillräckligt på 300 mg irbesartan enbart gav en ytterligare placebo-korrigerad diastolisk blodtryckssänkning vid dalvärdet (24 timmar efter dosering) på 6,1 mm Hg. Kombinationen av 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid ger totalt sett en placebokorrigerad systolisk/diastolisk sänkning på upp till 13,6/11,5 mm Hg.

Begränsade kliniska data (7 av 22 patienter) tyder på att patienter som inte kontrolleras med kombinationen 300 mg/12,5 mg kan göra detta då dosen ökas till 300 mg/25 mg. Hos dessa patienter observerades en ytterligare blodtryckssänkande effekt, både systoliskt (SBP) och diastoliskt (DBP) (13,3 respektive 8,3 mm Hg).

Dosering en gång dagligen med 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid gav en systolisk/diastolisk placebokorrigerad blodtryckssänkning vid dalvärdet (24 timmar efter dosintag) på i medeltal 12,9/6,9 mm Hg hos patienter med mild till måttlig hypertoni. Den maximala effekten erhålles inom 3-6 timmar. Ambulatorisk blodtrycksuppföljning har visat att kombinationen 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid givet en gång dagligen ger en jämn reduktion av blodtrycket under en 24-timmars period med en genomsnittlig 24 timmars placebokorrigerad systolisk/diastolisk blodtryckssänkning på 15,8/10 mm Hg. Vid ambulatorisk blodtrycksuppföljning var dalvärdet i förhållande till den maximala effekten av CoAprovel 150 mg/12,5 mg 100%. Mätt med blodtrycksmanschett under mottagningsbesök var dalvärdet i förhållande till maximal effekt 68% och 76% för CoAprovel 150 mg/12,5 mg respektive CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Dessa 24-timmars effekter observerades utan alltför kraftiga maximala blodtryckseffekter och är förenliga med säker och effektiv blodtryckssänkning över doseringsintervallet en gång dagligen.

Hos patienter som inte adekvat kunnat kontrolleras på 25 mg hydroklortiazid enbart, ger tillägg av irbesartan en ytterligare placebo-korrigerad systolisk/diastolisk reduktion av blodtrycket på i medeltal 11,1/7,2 mm Hg.

Den blodtryckssänkande effekten av irbesartan i kombination med hydroklortiazid är märkbar efter första dosen och har till stor del framträtt inom 1-2 veckor, med maximal effekt inom 6-8 veckor. I långtidsstudier har effekten av irbesartan/hydroklortiazid bibehållits i mer än ett år. Även om detta ej

specifikt studerats med CoAprovel har ”Rebound”-hypertoni ej observerats med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinationen av irbesartan och hydroklortiazid på morbiditet och mortalitet har ej studerats. Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid reducerar risken för kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Det föreligger ingen skillnad i terapi svar med CoAprovel oavsett ålder eller kön. Som för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet, har svarta hypertoniker en märkbart sämre respons på irbesartan i monoterapi. När irbesartan ges tillsammans med en låg dos hydroklortiazid (t ex 12,5 mg dagligen) är den antihypertensiva effekten hos svarta patienter i det närmaste samma som den hos icke-svarta patienter.

Effekt och säkerhet av CoAprovel som initial behandling vid grav hypertoni (definierad som SeDBP \geq 110 mmHg) utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, 8-veckors multicenterstudie med parallella grupper och aktiv kontroll. Totalt 697 patienter randomiserades i förhållandet 2:1 till antingen irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller till irbesartan 150 mg och upptitrerades (utan att mäta effekten av den lägre dosen) efter en vecka till irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller till irbesartan 300 mg.

Studien inkluderade 58% män. Patienternas medelålder var 52,5 år, 13% var \geq 65 år och endast 2% var \geq 75 år gamla. Tolv procent (12%) av patienterna var diabetiker, 34% hade hyperlipidemi och den vanligaste hjärtkärl-sjukdomen var stabil angina pectoris hos 3,5% av deltagarna.

Det huvudsakliga syftet med denna studie var att jämföra andelen patienter vars SeDBP var kontrollerat (SeDBP $<$ 90 mmHg) efter 5 veckors behandling. Fyrtiosju procent (47,2%) av patienterna som fick kombinationsbehandling nådde dalvärde SeDBP $<$ 90 mmHg jämfört med 33,2% av patienterna som fick irbesartan ($p = 0,0005$). Blodtrycket vid baslinjen var i genomsnitt cirka 172/113 mmHg i vardera behandlingsgrupp och sänkningarna i SeSBP/SeDBP efter 5 veckor var 30,8/24,0 mmHg och 21,1/19,3 mmHg för irbesartan/hydroklortiazid respektive irbesartan ($p < 0,0001$).

Typ och frekvens av de biverkningar som rapporterades hos patienter behandlade med kombinationen var jämförbar med biverkningsprofilen för patienter i monoterapi. Under den 8 veckor långa behandlingsperioden rapporterades inga fall av synkope i någon av behandlingsgrupperna. Det var 0,6% och 0% av patienterna som rapporterade hypotoni och 2,8% och 3,1% av patienterna som rapporterade yrsel som biverkan i kombinations- respektive monoterapigruppen.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i

aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig administrering av hydroklortiazid och irbesartan har ingen effekt på respektive läkemedels farmakokinetik.

Irbesartan och hydroklortiazid är oralt verksamma läkemedel som inte kräver biotransformering för att utöva aktivitet. Efter oral administrering av CoAprovel är den absoluta biotillgängligheten 60-80% och 50-80% för irbesartan respektive hydroklortiazid. Föda påverkar ej biotillgängligheten av CoAprovel. Maximala plasmakoncentrationen uppnås 1,5-2 timmar efter oral administrering för irbesartan och efter 1-2,5 timmar för hydroklortiazid.

Plasmaproteinbindningen för irbesartan är cirka 96% med försumbar bindning till blodcellskomponenterna. Distributionsvolymen för irbesartan är 53-93 liter. Hydroklortiazid är proteinbundet till 68% i plasma, och den skenbara distributionsvolymen är 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan uppvisar linjär och dosproportionell farmakokinetik i dosområdet 10-600 mg. En proportionellt mindre ökning av den orala absorptionen observerades vid doser över 600 mg; orsaken till detta är okänd. Totala och renala clearance är 157-176 respektive 3-3,5 ml/min. Den terminala halveringstiden vid elimination av irbesartan är 11-15 timmar. Steady state för plasmakoncentrationen uppnås inom 3 dagar efter påbörjande av dosering en gång dagligen. Begränsad ackumulation av irbesartan (< 20%) ses i plasma efter upprepade doser en gång dagligen. I en studie har något högre plasmakoncentrationer av irbesartan observerats hos kvinnliga hypertoniker. Det förelåg emellertid ingen skillnad i halveringstid och ackumulation av irbesartan. Dosjustering är ej nödvändig för kvinnliga patienter. AUC och C_{max} värden för irbesartan var också något högre för äldre patienter (≥ 65 år) än för yngre (18-40 år). Den terminala halveringstiden var dock inte signifikant förändrad. Dosjusteringar är ej nödvändiga hos äldre patienter. Halveringstiden i medeltal i plasma för hydroklortiazid har rapporterats variera mellan 5-15 timmar.

Efter oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan utgörs 80-85% av radioaktiviteten i plasma av oförändrat irbesartan. Irbesartan metaboliseras i levern via glukuronidkonjugering och oxidering. Huvudmetabolit i plasma är irbesartanglukuronid (cirka 6%). *In vitro*-studier visar att irbesartan primärt oxideras av cytokrom P450 enzymet CYP2C9; isoenzymet CYP3A4 har försumbar effekt. Irbesartan och dess metaboliter elimineras både via gallan och urinen. Efter antingen oral eller intravenös administrering av ^{14}C -irbesartan återfinns cirka 20% av radioaktiviteten i urinen och resterande del i feces. Mindre än 2% av dosen utsöndras som oförändrat irbesartan i urinen. Hydroklortiazid metaboliseras ej men utsöndras snabbt genom njurarna. Minst 61% av oral dos elimineras oförändrad inom 24 timmar. Hydroklortiazid passerar placenta-, men ej blodhjärnbarriären, och utsöndras i bröstmjolk.

Nedsatt njurfunktion: hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter i hemodialys är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Irbesartan avlägsnas ej genom hemodialys. Hos patienter med kreatininclearance < 20 ml/min har halveringstiden för elimination av hydroklortiazid rapporterats öka till 21 timmar.

Nedsatt leverfunktion: hos patienter med mild till måttlig cirros är de farmakokinetiska parametrarna för irbesartan ej signifikant förändrade. Studier har ej genomförts på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irbesartan/hydroklortiazid: den potentiella toxiciteten av irbesartan/hydroklortiazid kombinationen efter oral administrering utvärderades hos råttor och macaque-apor i studier på upp till 6 månader. Inga toxikologiska fynd av betydelse för terapeutisk användning hos människor sågs.

Följande förändringar, observerade hos råttor och macaque-apor, som fick irbesartan/hydroklortiazid i kombinationen 10/10 och 90/90 mg/kg/dag, sågs också med ett av de två läkemedlen enbart och/eller var sekundära till minskningen i blodtryck (inga signifikanta toxikologiska interaktioner observerades):

- njurförändringar, karakteriserade av lätta ökning av serumurea och kreatinin och hyperplasi/hypertrofi av den juxtaglomerulära apparaten, vilket är en direkt följd av interaktioner av irbesartan med renin-angiotensin-systemet;
- lätta sänkningar av erytrocyt-parametrar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit);
- färgförändring, sår och fokal nekros av magslemhinnan observerades hos få råttor i en 6-månaders toxicitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag, och irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Dessa lesioner observerades inte hos macaque-apor.
- minskningar av serumkalium på grund av hydroklortiazid, delvis förhindrade när hydroklortiazid gavs i kombination med irbesartan.

De flesta av de ovan nämnda effekterna tycks bero på den farmakologiska aktiviteten av irbesartan (blockad av angiotensin-II-inducerad hämning av reninfrisättning, med stimulering av de reninproducerande cellerna) och förekommer även med hämmare av ACE. Dessa fynd tycks ej ha någon betydelse för användning av terapeutiska doser av irbesartan/hydroklortiazid på människa.

Inga teratogena effekter har observerats hos råttor som givits irbesartan och hydroklortiazid i kombination i doser som givit toxicitet hos modern. Effekten av kombinationen av irbesartan/hydroklortiazid på fertiliteten har ej utvärderats i djurstudier, eftersom det inte finns några tecken på negativa effekter på fertiliteten på djur eller människa med vare sig irbesartan eller hydroklortiazid givet enbart. Emellertid har en annan angiotensin-II antagonist, administrerad för sig, påverkat fertilitetsparametrar hos djur. Dessa fynd observerades också med lägre doser av denna angiotensin-II antagonist när denna gavs i kombination med hydroklortiazid.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet eller klastogenicitet med kombinationen irbesartan/hydroklortiazid. Den carcinogena potentialen med irbesartan och hydroklortiazid i kombination har ej utvärderats i djurstudier.

Irbesartan: inga tecken på systemtoxicitet eller onormal toxicitet på målorgan förelåg vid kliniskt relevanta doser. I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser av irbesartan (≥ 250 mg/kg/dag hos råttor och ≥ 100 mg/kg/dag hos macaque-apor) en sänkning av laboratorievärden för röda blodkroppar (erytrocyter, hemoglobin, hematokrit). Hos råttor och macaque-apor inducerade irbesartan i mycket höga doser (≥ 500 mg/kg/dag) degenerativa förändringar i njurarna (såsom interstitiell nefrit, tubulär dilatation, basofila tubuli, ökade plasmakoncentrationer av urinämne och kreatinin) vilka anses sekundära till den hypotensiva effekten av läkemedlet som medförde minskad renal perfusion. Vidare inducerade irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulära cellerna (hos råttor vid doser ≥ 90 mg/kg/dag, hos macaque-apor vid doser på ≥ 10 mg/kg/dag). Alla dessa förändringar ansågs orsakade av den farmakologiska effekten av irbesartan. Vid terapeutiska doser av irbesartan till människa, synes hyperplasin/hypertrofin av de juxtaglomerulära cellerna ej ha någon relevans.

Det fanns inga tecken på mutagenicitet, klastogenicitet eller karcinogenicitet.

I studier på han- och honråttor påverkades inte fertiliteten eller den reproduktiva förmågan, inte heller vid orala doser av irbesartan som orsakade viss parental toxicitet (från 50 till 650 mg/kg/dag), inklusive mortalitet vid den högsta dosen. Ingen signifikant påverkan av antalet gulkroppar, implantationer eller levande foster observerades. Irbesartan påverkade inte avkommans överlevnad, utveckling eller reproduktion. Djurstudier visar att radioisotopmärkt irbesartan kan påvisas hos rått- och kaninfoster. Irbesartan utsöndras i mjölken hos ammande råttor.

Djurstudier med irbesartan visade på råttfoster övergående toxiska effekter (förstorat njurbäcken, hydrouretär eller subkutant ödem), som försvann efter födseln. Hos kaniner observerades abort eller tidig resorption vid doser, som hos modern orsakade signifikant toxicitet inklusive död. Inga teratogena effekter sågs hos råttor eller kanin.

Hydroklortiazid: även om osäkra tecken på genotoxicitet eller karcinogenicitet setts i en del experimentella modeller, så har omfattande klinisk erfarenhet med hydroklortiazid ej visat på ett samband mellan dess användning och en ökning av cancer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Pregelatiniserad majsstärkelse

Kiseldioxid

Magnesiumstearat

Röd och gul järnoxid

Filmdragering:

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Titandioxid

Makrogol 3350

Röd och svart järnoxid

Karnaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger med 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 28 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 30 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 56 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 84 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 90 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 98 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie blister.

Kartonger med 56 x 1 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Aluminiumfolie perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/98/086/023-028
EU/1/98/086/031
EU/1/98/086/034

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 15 oktober 1998
Datum för senaste förnyelse: 15 oktober 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Chinoin Private Co. Ltd.
Lévai u.5.
2112 Veresegyhaz
Ungern

Sanofi Winthrop Industrie
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Frankrike

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn på och adress till innehavaren av tillverkningsstillståndet som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller: irbesartan 150 mg och hydroklortiazid 12,5 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Clir SNC

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14-28-56-98 tabletter:

Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

56 x 1 tabletter:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller: irbesartan 300 mg och hydroklortiazid 12,5 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tabletter
28 tabletter
56 tabletter
56 x 1 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Clir SNC

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14-28-56-98 tabletter:

Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

56 x 1 tabletter:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller: irbesartan 150 mg och hydroklortiazid 12,5 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Clir SNC

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14-28-56-84-98 tabletter:

Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller: irbesartan 300 mg och hydroklortiazid 12,5 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Clir SNC

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14-28-56-84-98 tabletter:

Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CoAprovel 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller: irbesartan 300 mg och hydroklortiazid 25 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: innehåller även laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

CoAprovel 300 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CoAprovel 300 mg/25 mg tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Clir SNC

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

14-28-56-84-98 tabletter:

Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

30 - 56 x 1 - 90 tabletter:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten
CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CoAprovel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar CoAprovel
3. Hur du tar CoAprovel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CoAprovel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CoAprovel är och vad det används för

CoAprovel är en kombination av två aktiva ämnen, irbesartan och hydroklortiazid. Irbesartan tillhör en grupp mediciner som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Irbesartan förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, och får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Hydroklortiazid tillhör en grupp mediciner (kallade tiaziddiuretika) som ökar urinutsöndringen och därigenom sänker blodtrycket. De två aktiva ämnena i CoAprovel samverkar så att blodtrycket sänks mer än om man givit ämnena var för sig.

CoAprovel används för att behandla högt blodtryck, då behandling med enbart irbesartan eller hydroklortiazid ej givit tillräcklig kontroll av blodtrycket.

2. Vad du behöver veta innan du tar CoAprovel

Ta inte CoAprovel

- om du är **allergisk** mot irbesartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är **allergisk** mot hydroklortiazid eller mot någon annan sulfonamidbaserad medicin
- Gravida kvinnor ska inte använda CoAprovel under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika CoAprovel, se Graviditet och amning).
- om du har **allvarliga lever- eller njurproblem**
- om du har **svårigheter att 'kasta vatten'**
- om din läkare bedömer att du har ett tillstånd som förknippas med **ihållande höga kalciumnivåer eller låga kaliumnivåer i blodet**
- **om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion** och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar CoAprovel och om något av följande gäller för dig:

- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem** eller har ett **njurtransplantat**

- om du lider av **hjärtproblem**
- om du lider av **leverproblem**
- om du lider av **diabetes**
- om du lider av **lupus erytematosus** (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av **primär aldosteronism** (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte CoAprovel”.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. CoAprovel rekommenderas inte under tidig graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se avsnitt Graviditet, amning och fertilitet.

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på **saltfattig diet**
- om du har symtom som **onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnlighet, muskelvärk eller -kramp, illamående, kräkning**, eller en **onormalt snabb hjärtfrekvens** vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklortiazid (som finns i CoAprovel)
- om du märker ökad **solkänslighet hos huden**, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du **skall opereras** eller **få narkos**
- om du får synförändringar eller smärta i ett eller båda av dina ögon under tiden du tar CoAprovel. Detta kan vara ett tecken på att du utvecklat glaukom (ökat tryck i dina ögon). Du ska då avsluta behandlingen med CoAprovel och uppsöka läkare.

Hydroklortiazid som finns i denna medicin kan ge ett positivt resultat vid dopingtest.

Barn och ungdomar

CoAprovel bör inte ges till barn eller ungdomar (under 18 år).

Andra läkemedel och CoAprovel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Urindrivande läkemedel såsom hydroklortiazid som finns i CoAprovel kan påverka andra mediciner. Läkemedel som innehåller litium bör ej tas tillsammans med CoAprovel utan noggrann kontroll av din läkare.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder :

Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte CoAprovel” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

- kaliumtillägg
- saltersättning innehållande kalium
- kaliumsparande mediciner eller andra urindrivande läkemedel
- vissa laxermedel
- läkemedel för behandling av gikt
- terapeutiskt vitamin D-tillägg
- läkemedel för att kontrollera hjärtrytmen

- läkemedel mot diabetes (tabletter eller insulin)
- karbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi)

Det är också viktigt att tala om för din läkare om du tar andra mediciner för att sänka blodtrycket, steroider, läkemedel för att behandla cancer, smärtstillande, medel mot ledinflammationer eller kolestyramin- och kolestipolresiner för att sänka kolesterolnivåerna i blodet.

CoAprovel med mat och dryck

CoAprovel kan tas med eller utan föda.

På grund av hydroklortiazidinnehållet i CoAprovel kan du, om du dricker alkohol under behandling med den här medicinen, få en ökad känsla av yrsel då du ställer dig upp, särskilt då du ställer dig upp från sittande ställning.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta CoAprovel före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. CoAprovel bör inte användas under tidig graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. CoAprovel rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. CoAprovel har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta, tala då med din läkare innan du kör eller använder maskiner.

CoAprovel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar CoAprovel

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Rekommenderad dos av CoAprovel är en eller två tabletter dagligen. CoAprovel ordinerar vanligtvis av din läkare när tidigare behandling mot högt blodtryck inte sänkte ditt blodtryck tillräckligt. Din läkare talar om för dig hur du skall byta från tidigare behandling till CoAprovel.

Intag

CoAprovel **används oralt**. Svälj tabletterna med en tillräcklig mängd vätska (t ex ett glas med vatten). Du kan ta CoAprovel med eller utan föda. Du bör försöka att ta den dagliga dosen vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta CoAprovel tills din läkare ger dig andra instruktioner.

Maximal blodtryckssänkning bör uppnås 6-8 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Om du har tagit för stor mängd av CoAprovel

Om du av misstag tar för många tabletter, kontakta omedelbart din läkare.

Barn bör inte ta CoAprovel

CoAprovel bör inte ges till barn under 18 år. Kontakta omedelbart din läkare om ett barn sväljer några tabletter.

Om du har glömt att ta CoAprovel

Om du av misstag hoppar över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

Sällsynta fall av såväl allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag) som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga har rapporterats hos patienter som behandlats med irbesartan. **Om du får något av ovan symtom eller blir andfådd**, sluta då att ta CoAprovel och kontakta omedelbart din läkare.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 patienter

Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 patienter

Biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar hos patienter som behandlades med CoAprovel var:

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 till 10 patienter)

- illamående/kräkningar
- förändrad urinavgång
- trötthet
- yrsel (också när man reser sig upp från liggande eller sittande ställning)
- blodprover kan visa förhöjda nivåer av ett enzym som mäter muskel- och hjärtfunktion (kreatinkinas) eller förhöjda nivåer av ämnen som mäter njurfunktion (s-urea, kreatinin).

Om någon av dessa biverkningar orsakar dig problem, meddela din läkare.

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter)

- diarré
- lågt blodtryck
- svimningskänsla
- hjärklappning
- rodnad
- svullnad
- försämrad sexuell förmåga
- blodprover kan visa minskade nivåer av kalium och natrium i blodet

Om någon av dessa biverkningar orsakar dig problem, meddela din läkare.

Biverkningar som rapporterats efter det att CoAprovel har kommit ut på marknaden

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att CoAprovel kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: huvudvärk, ringningar i öronen, hosta, smakförändringar, matsmältningsbesvär, led- och muskelsmärter, störd leverfunktion och nedsatt njurfunktion, ökade nivåer av kalium i blodet och allergiska reaktioner som hudutslag, nässelfeber, svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller hals. Gulshot (gulsfärgning av huden och/eller av ögonvitorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Som för alla kombinationer av två aktiva ämnen, så kan biverkningar som förknippats med varje enskilt aktivt ämne ej uteslutas.

Biverkningar som förknippas med enbart irbersartan

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärtor och minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera) rapporterats.

Biverkningar som förknippas med enbart hydroklortiazid

Aptitförlust; magbesvär; magkramp; förstoppning; gulsot (guldfärgning av huden och/eller av ögonvitrorna); inflammation i bukspottkörteln kännetecknad av svår smärta i övre delen av magen, ofta med illamående och kräkningar; sömstörningar; depression; dimsyn; brist på vita blodkroppar, vilket kan leda till frekventa infektioner, feber; minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera), minskat antal röda blodkroppar (anemi) kännetecknat av trötthet, huvudvärk, andfäddhet vid kroppsansträngning, yrsel och blekhet; njursjukdom; lungproblem inklusive lunginflammation eller vätskeansamling i lungorna; ökad hudkänslighet för solen; inflammation av blodkärl; en hudsjukdom som kännetecknas av att huden fjällar på hela kroppen; kutan lupus erytematosus, vilket identifieras genom ett hudutslag som kan förekomma i ansikte, nacke och hårbotten; allergiska reaktioner; svaghet och muskelryckning; förändrad hjärtfrekvens; minskat blodtryck vid förändrad kroppsställning; svullnad av spottkörtlarna; höga blodsockernivåer; socker i urinen; ökade nivåer av vissa typer av blodfetter; höga urinsyrenivåer i blodet, något som kan orsaka gikt.

Det är känt att biverkningar förknippade med hydroklortiazid kan öka med högre doser.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CoAprovel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blistern efter "Utg.dat" respektive "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid. Varje tablett CoAprovel 150 mg/12,5 mg innehåller 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, kolloidal vattenhaltig kiseldioxid, pregelatiniserad majsstärkelse, röd och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablett är persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2775 ingraverat på den andra sidan.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 14, 28, 56 och 98 tabletter. Endosförpackningar (tryckförpackningar) på 56 x 1 tablett finns också tillgängliga för användning på sjukhus.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – Frankrike

Tillverkare

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungern

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Frankrike Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

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

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

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

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

Bipacksedel: Information till patienten
CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CoAprovel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar CoAprovel
3. Hur du tar CoAprovel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CoAprovel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CoAprovel är och vad det används för

CoAprovel är en kombination av två aktiva ämnen, irbesartan och hydroklortiazid. Irbesartan tillhör en grupp mediciner som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Irbesartan förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, och får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Hydroklortiazid tillhör en grupp mediciner (kallade tiaziddiuretika) som ökar urinutsöndringen och därigenom sänker blodtrycket. De två aktiva ämnena i CoAprovel samverkar så att blodtrycket sänks mer än om man givit ämnena var för sig.

CoAprovel används för att behandla högt blodtryck, då behandling med enbart irbesartan eller hydroklortiazid ej givit tillräcklig kontroll av blodtrycket.

2. Vad du behöver veta innan du tar CoAprovel

Ta inte CoAprovel

- om du är **allergisk** mot irbesartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är **allergisk** mot hydroklortiazid eller mot någon annan sulfonamidbaserad medicin
- Gravida kvinnor ska inte använda CoAprovel under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika CoAprovel, se Graviditet och amning).
- om du har **allvarliga lever- eller njurproblem**
- om du har **svårigheter att 'kasta vatten'**
- om din läkare bedömer att du har ett tillstånd som förknippas med **ihållande höga kalciumnivåer eller låga kaliumnivåer i blodet**
- **om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion** och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar CoAprovel och om något av följande gäller för dig:

- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem** eller har ett **njurtransplantat**

- om du lider av **hjärtproblem**
- om du lider av **leverproblem**
- om du lider av **diabetes**
- om du lider av **lupus erytematosus** (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av **primär aldosteronism** (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte CoAprovel”.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. CoAprovel rekommenderas inte under tidig graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se avsnitt Graviditet, amning och fertilitet.

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på **saltfattig diet**
- om du har symtom som **onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnlighet, muskelvärk eller -kramp, illamående, kräkning**, eller en **onormalt snabb hjärtfrekvens** vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklortiazid (som finns i CoAprovel)
- om du märker ökad **solkänslighet hos huden**, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du **skall opereras** eller **få narkos**
- om du får synförändringar eller smärta i ett eller båda av dina ögon under tiden du tar CoAprovel. Detta kan vara ett tecken på att du utvecklat glaukom (ökat tryck i dina ögon). Du ska då avsluta behandlingen med CoAprovel och uppsöka läkare.

Hydroklortiazid som finns i denna medicin kan ge ett positivt resultat vid dopingtest.

Barn och ungdomar

CoAprovel bör inte ges till barn eller ungdomar (under 18 år).

Andra läkemedel och CoAprovel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Urindrivande läkemedel såsom hydroklortiazid som finns i CoAprovel kan påverka andra mediciner. Läkemedel som innehåller litium bör ej tas tillsammans med CoAprovel utan noggrann kontroll av din läkare.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder :

Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte CoAprovel” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

- kaliumtillägg
- saltersättning innehållande kalium
- kaliumsparande mediciner eller andra urindrivande läkemedel
- vissa laxermedel
- läkemedel för behandling av gikt
- terapeutiskt vitamin D-tillägg
- läkemedel för att kontrollera hjärtrytmen

- läkemedel mot diabetes (tabletter eller insulin)
- karbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi)

Det är också viktigt att tala om för din läkare om du tar andra mediciner för att sänka blodtrycket, steroider, läkemedel för att behandla cancer, smärtstillande, medel mot ledinflammationer eller kolestyramin- och kolestipolresiner för att sänka kolesterolnivåerna i blodet.

CoAprovel med mat och dryck

CoAprovel kan tas med eller utan föda.

På grund av hydroklortiazidinnehållet i CoAprovel kan du, om du dricker alkohol under behandling med den här medicinen, få en ökad känsla av yrsel då du ställer dig upp, särskilt då du ställer dig upp från sittande ställning.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta CoAprovel före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. CoAprovel bör inte användas under tidig graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. CoAprovel rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. CoAprovel har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta, tala då med din läkare innan du kör eller använder maskiner.

CoAprovel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar CoAprovel

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Rekommenderad dos av CoAprovel är en tablett dagligen. CoAprovel ordineras vanligtvis av din läkare när tidigare behandling mot högt blodtryck inte sänkte ditt blodtryck tillräckligt. Din läkare talar om för dig hur du skall byta från tidigare behandling till CoAprovel.

Intag

CoAprovel **används oralt**. Svälj tabletterna med en tillräcklig mängd vätska (t ex ett glas med vatten). Du kan ta CoAprovel med eller utan föda. Du bör försöka att ta den dagliga dosen vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta CoAprovel tills din läkare ger dig andra instruktioner.

Maximal blodtryckssänkning bör uppnås 6-8 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Om du har tagit för stor mängd av CoAprovel

Om du av misstag tar för många tabletter, kontakta omedelbart din läkare.

Barn bör inte ta CoAprovel

CoAprovel bör inte ges till barn under 18 år. Kontakta omedelbart din läkare om ett barn sväljer några tabletter.

Om du har glömt att ta CoAprovel

Om du av misstag hoppar över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

Sällsynta fall av såväl allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag) som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga har rapporterats hos patienter som behandlats med irbesartan. **Om du får något av ovan symtom eller blir andfådd**, sluta då att ta CoAprovel och kontakta omedelbart din läkare.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 patienter

Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 patienter

Biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar hos patienter som behandlades med CoAprovel var:

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 patienter)

- illamående/kräkningar
- förändrad urinavgång
- trötthet
- yrsel (också när man reser sig upp från liggande eller sittande ställning)
- blodprover kan visa förhöjda nivåer av ett enzym som mäter muskel- och hjärtfunktion (kreatinkinas) eller förhöjda nivåer av ämnen som mäter njurfunktion (s-urea, kreatinin).

Om någon av dessa biverkningar orsakar dig problem, meddela din läkare.

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter)

- diarré
- lågt blodtryck
- svimningskänsla
- hjärklappning
- rodnad
- svullnad
- försämrad sexuell förmåga
- blodprover kan visa minskade nivåer av kalium och natrium i blodet

Om någon av dessa biverkningar orsakar dig problem, meddela din läkare.

Biverkningar som rapporterats efter det att CoAprovel har kommit ut på marknaden

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att CoAprovel kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: huvudvärk, ringningar i öronen, hosta, smakförändringar, matsmältningsbesvär, led- och muskelsmärter, störd leverfunktion och nedsatt njurfunktion, ökade nivåer av kalium i blodet och allergiska reaktioner som hudutslag, nässelfeber, svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller hals. Gulshot (gulsfärgning av huden och/eller av ögonvitorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Som för alla kombinationer av två aktiva ämnen, så kan biverkningar som förknippats med varje enskilt aktivt ämne ej uteslutas.

Biverkningar som förknippas med enbart irbersartan

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärtor och minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera) rapporterats.

Biverkningar som förknippas med enbart hydroklortiazid

Aptitförlust; magbesvär; magkramp; förstoppning; gulsot (guldfärgning av huden och/eller av ögonvitrorna); inflammation i bukspottkörteln kännetecknad av svår smärta i övre delen av magen, ofta med illamående och kräkningar; sömstörningar; depression; dimsyn; brist på vita blodkroppar, vilket kan leda till frekventa infektioner, feber; minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera), minskat antal röda blodkroppar (anemi) kännetecknat av trötthet, huvudvärk, andfäddhet vid kroppsansträngning, yrsel och blekhet; njursjukdom; lungproblem inklusive lunginflammation eller vätskeansamling i lungorna; ökad hudkänslighet för solen; inflammation av blodkärl; en hudsjukdom som kännetecknas av att huden fjällar på hela kroppen; kutan lupus erytematosus, vilket identifieras genom ett hudutslag som kan förekomma i ansikte, nacke och hårbotten; allergiska reaktioner; svaghet och muskelryckning; förändrad hjärtfrekvens; minskat blodtryck vid förändrad kroppsställning; svullnad av spottkörtlarna; höga blodsockernivåer; socker i urinen; ökade nivåer av vissa typer av blodfetter; höga urinsyrenivåer i blodet, något som kan orsaka gikt.

Det är känt att biverkningar förknippade med hydroklortiazid kan öka med högre doser.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CoAprovel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blistern efter "Utg.dat" respektive "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid. Varje tablett CoAprovel 300 mg/12,5 mg innehåller 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, kolloidal vattenhaltig kiseldioxid, pregelatiniserad majsstärkelse, röd och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablett är persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2776 ingraverat på den andra sidan.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 14, 28, 56 och 98 tabletter. Endosförpackningar (tryckförpackningar) på 56 x 1 tablett finns också tillgängliga för användning på sjukhus.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – Frankrike

Tillverkare

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungern

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Frankrike
Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

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

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

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

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

Bipacksedel: Information till patienten
CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CoAprovel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar CoAprovel
3. Hur du tar CoAprovel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CoAprovel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CoAprovel är och vad det används för

CoAprovel är en kombination av två aktiva ämnen, irbesartan och hydroklortiazid. Irbesartan tillhör en grupp mediciner som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Irbesartan förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, och får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Hydroklortiazid tillhör en grupp mediciner (kallade tiaziddiuretika) som ökar urinutsöndringen och därigenom sänker blodtrycket. De två aktiva ämnena i CoAprovel samverkar så att blodtrycket sänks mer än om man givit ämnena var för sig.

CoAprovel används för att behandla högt blodtryck, då behandling med enbart irbesartan eller hydroklortiazid ej givit tillräcklig kontroll av blodtrycket.

2. Vad du behöver veta innan du tar CoAprovel

Ta inte CoAprovel

- om du är **allergisk** mot irbesartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är **allergisk** mot hydroklortiazid eller mot någon annan sulfonamidbaserad medicin
- Gravida kvinnor ska inte använda CoAprovel under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika CoAprovel, se Graviditet och amning).
- om du har **allvarliga lever-** eller **njurproblem**
- om du har **svårigheter att 'kasta vatten'**
- om din läkare bedömer att du har ett tillstånd som förknippas med **ihållande höga kalciumnivåer eller låga kaliumnivåer i blodet**
- **om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion** och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar CoAprovel och om något av följande gäller för dig:

- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem** eller har ett **njurtransplantat**

- om du lider av **hjärtproblem**
- om du lider av **leverproblem**
- om du lider av **diabetes**
- om du lider av **lupus erytematosus** (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av **primär aldosteronism** (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte CoAprovel”.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. CoAprovel rekommenderas inte under tidig graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se avsnitt Graviditet, amning och fertilitet.

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på **saltfattig diet**
- om du har symtom som **onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnlighet, muskelvärk eller -kramp, illamående, kräkning**, eller en **onormalt snabb hjärtfrekvens** vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklortiazid (som finns i CoAprovel)
- om du märker ökad **solkänslighet hos huden**, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du **skall opereras** eller **få narkos**
- om du får synförändringar eller smärta i ett eller båda av dina ögon under tiden du tar CoAprovel. Detta kan vara ett tecken på att du utvecklat glaukom (ökat tryck i dina ögon). Du ska då avsluta behandlingen med CoAprovel och uppsöka läkare.

Hydroklortiazid som finns i denna medicin kan ge ett positivt resultat vid dopingtest.

Barn och ungdomar

CoAprovel bör inte ges till barn eller ungdomar (under 18 år).

Andra läkemedel och CoAprovel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Urindrivande läkemedel såsom hydroklortiazid som finns i CoAprovel kan påverka andra mediciner. Läkemedel som innehåller litium bör ej tas tillsammans med CoAprovel utan noggrann kontroll av din läkare.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder :

Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte CoAprovel” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

- kaliumtillägg
- saltersättning innehållande kalium
- kaliumsparande mediciner eller andra urindrivande läkemedel
- vissa laxermedel
- läkemedel för behandling av gikt
- terapeutiskt vitamin D-tillägg
- läkemedel för att kontrollera hjärtrytmen

- läkemedel mot diabetes (tabletter eller insulin)
- karbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi)

Det är också viktigt att tala om för din läkare om du tar andra mediciner för att sänka blodtrycket, steroider, läkemedel för att behandla cancer, smärtstillande, medel mot ledinflammationer eller kolestyramin- och kolestipolresiner för att sänka kolesterolnivåerna i blodet.

CoAprovel med mat och dryck

CoAprovel kan tas med eller utan föda.

På grund av hydroklortiazidinnehållet i CoAprovel kan du, om du dricker alkohol under behandling med den här medicinen, få en ökad känsla av yrsel då du ställer dig upp, särskilt då du ställer dig upp från sittande ställning.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta CoAprovel före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. CoAprovel bör inte användas under tidig graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. CoAprovel rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. CoAprovel har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta, tala då med din läkare innan du kör eller använder maskiner.

CoAprovel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar CoAprovel

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Rekommenderad dos av CoAprovel är en eller två tabletter dagligen. CoAprovel ordinerar vanligtvis av din läkare när tidigare behandling mot högt blodtryck inte sänkte ditt blodtryck tillräckligt. Din läkare talar om för dig hur du skall byta från tidigare behandling till CoAprovel.

Intag

CoAprovel **används oralt**. Svälj tabletterna med en tillräcklig mängd vätska (t ex ett glas med vatten). Du kan ta CoAprovel med eller utan föda. Du bör försöka att ta den dagliga dosen vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta CoAprovel tills din läkare ger dig andra instruktioner.

Maximal blodtryckssänkning bör uppnås 6-8 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Om du har tagit för stor mängd av CoAprovel

Om du av misstag tar för många tabletter, kontakta omedelbart din läkare.

Barn bör inte ta CoAprovel

CoAprovel bör inte ges till barn under 18 år. Kontakta omedelbart din läkare om ett barn sväljer några tabletter.

Om du har glömt att ta CoAprovel

Om du av misstag hoppar över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

Sällsynta fall av såväl allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag) som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga har rapporterats hos patienter som behandlats med irbesartan. **Om du får något av ovan symtom eller blir andfådd**, sluta då att ta CoAprovel och kontakta omedelbart din läkare.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 patienter

Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 patienter

Biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar hos patienter som behandlades med CoAprovel var:

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 patienter)

- illamående/kräkningar
- förändrad urinavgång
- trötthet
- yrsel (också när man reser sig upp från liggande eller sittande ställning)
- blodprover kan visa förhöjda nivåer av ett enzym som mäter muskel- och hjärtfunktion (kreatinkinas) eller förhöjda nivåer av ämnen som mäter njurfunktion (s-urea, kreatinin).

Om någon av dessa biverkningar orsakar dig problem, meddela din läkare.

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter)

- diarré
- lågt blodtryck
- svimningskänsla
- hjärklappning
- rodnad
- svullnad
- försämrad sexuell förmåga
- blodprover kan visa minskade nivåer av kalium och natrium i blodet

Om någon av dessa biverkningar orsakar dig problem, meddela din läkare.

Biverkningar som rapporterats efter det att CoAprovel har kommit ut på marknaden

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att CoAprovel kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: huvudvärk, ringningar i öronen, hosta, smakförändringar, matsmältningsbesvär, led- och muskelsmärter, störd leverfunktion och nedsatt njurfunktion, ökade nivåer av kalium i blodet och allergiska reaktioner som hudutslag, nässelfeber, svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller hals. Gulshot (gulfärgning av huden och/eller av ögonvitorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Som för alla kombinationer av två aktiva ämnen, så kan biverkningar som förknippats med varje enskilt aktivt ämne ej uteslutas.

Biverkningar som förknippas med enbart irbersartan

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärtor och minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera) rapporterats.

Biverkningar som förknippas med enbart hydroklortiazid

Aptitförlust; magbesvär; magkramp; förstoppning; gulsot (guldfärgning av huden och/eller av ögonvitrorna); inflammation i bukspottkörteln kännetecknad av svår smärta i övre delen av magen, ofta med illamående och kräkningar; sömstörningar; depression; dimsyn; brist på vita blodkroppar, vilket kan leda till frekventa infektioner, feber; minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera), minskat antal röda blodkroppar (anemi) kännetecknat av trötthet, huvudvärk, andfäddhet vid kroppsansträngning, yrsel och blekhet; njursjukdom; lungproblem inklusive lunginflammation eller vätskeansamling i lungorna; ökad hudkänslighet för solen; inflammation av blodkärl; en hudsjukdom som kännetecknas av att huden fjällar på hela kroppen; kutan lupus erythematosus, vilket identifieras genom ett hudutslag som kan förekomma i ansikte, nacke och hårbotten; allergiska reaktioner; svaghet och muskelryckning; förändrad hjärtfrekvens; minskat blodtryck vid förändrad kroppsställning; svullnad av spottkörtlarna; höga blodsockernivåer; socker i urinen; ökade nivåer av vissa typer av blodfetter; höga urinsyrenivåer i blodet, något som kan orsaka gikt.

Det är känt att biverkningar förknippade med hydroklortiazid kan öka med högre doser.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CoAprovel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blistern efter "Utg.dat" respektive "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid. Varje filmdragerad tablett CoAprovel 150 mg/12,5 mg innehåller 150 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hypromellos, kiseldioxid, magnesiumstearat, titandioxid, makrogol 3000, röd och gul järnoxid, karnaubavax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmdragerad tablett är persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2875 ingraverat på den andra sidan.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 14, 28, 30, 56, 84, 90 och 98 tabletter. Endosförpackningar (tryckförpackningar) på 56 x 1 tabletter finns också tillgängliga för användning på sjukhus.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – Frankrike

Tillverkare

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungern

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Frankrike

Sanofi-Aventis, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Spanien

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Norge

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

Österreich

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

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

Bipacksedel: Information till patienten
CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CoAprovel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar CoAprovel
3. Hur du tar CoAprovel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CoAprovel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CoAprovel är och vad det används för

CoAprovel är en kombination av två aktiva ämnen, irbesartan och hydroklortiazid. Irbesartan tillhör en grupp mediciner som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Irbesartan förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, och får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Hydroklortiazid tillhör en grupp mediciner (kallade tiaziddiuretika) som ökar urinutsöndringen och därigenom sänker blodtrycket. De två aktiva ämnena i CoAprovel samverkar så att blodtrycket sänks mer än om man givit ämnena var för sig.

CoAprovel används för att behandla högt blodtryck, då behandling med enbart irbesartan eller hydroklortiazid ej givit tillräcklig kontroll av blodtrycket.

2. Vad du behöver veta innan du tar CoAprovel

Ta inte CoAprovel

- om du är **allergisk** mot irbesartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är **allergisk** mot hydroklortiazid eller mot någon annan sulfonamidbaserad medicin
- Gravida kvinnor ska inte använda CoAprovel under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika CoAprovel, se Graviditet och amning).
- om du har **allvarliga lever- eller njurproblem**
- om du har **svårigheter att 'kasta vatten'**
- om din läkare bedömer att du har ett tillstånd som förknippas med **ihållande höga kalciumnivåer eller låga kaliumnivåer i blodet**
- **om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion** och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar CoAprovel och om något av följande gäller för dig:

- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem** eller har ett **njurtransplantat**

- om du lider av **hjärtproblem**
- om du lider av **leverproblem**
- om du lider av **diabetes**
- om du lider av **lupus erytematosus** (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av **primär aldosteronism** (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte CoAprovel”.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. CoAprovel rekommenderas inte under tidig graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se avsnitt Graviditet, amning och fertilitet.

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på **saltfattig diet**
- om du har symtom som **onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnlighet, muskelvärk eller -kramp, illamående, kräkning**, eller en **onormalt snabb hjärtfrekvens** vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklortiazid (som finns i CoAprovel)
- om du märker ökad **solkänslighet hos huden**, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du **skall opereras** eller **få narkos**
- om du får synförändringar eller smärta i ett eller båda av dina ögon under tiden du tar CoAprovel. Detta kan vara ett tecken på att du utvecklat glaukom (ökat tryck i dina ögon). Du ska då avsluta behandlingen med CoAprovel och uppsöka läkare.

Hydroklortiazid som finns i denna medicin kan ge ett positivt resultat vid dopingtest.

Barn och ungdomar

CoAprovel bör inte ges till barn eller ungdomar (under 18 år).

Andra läkemedel och CoAprovel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Urindrivande läkemedel såsom hydroklortiazid som finns i CoAprovel kan påverka andra mediciner. Läkemedel som innehåller litium bör ej tas tillsammans med CoAprovel utan noggrann kontroll av din läkare.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder :

Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte CoAprovel” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

- kaliumtillägg
- saltersättning innehållande kalium
- kaliumsparande mediciner eller andra urindrivande läkemedel
- vissa laxermedel
- läkemedel för behandling av gikt
- terapeutiskt vitamin D-tillägg
- läkemedel för att kontrollera hjärtrytmen

- läkemedel mot diabetes (tabletter eller insulin)
- karbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi)

Det är också viktigt att tala om för din läkare om du tar andra mediciner för att sänka blodtrycket, steroider, läkemedel för att behandla cancer, smärtstillande, medel mot ledinflammationer eller kolestyramin- och kolestipolresiner för att sänka kolesterolnivåerna i blodet.

CoAprovel med mat och dryck

CoAprovel kan tas med eller utan föda.

På grund av hydroklortiazidinnehållet i CoAprovel kan du, om du dricker alkohol under behandling med den här medicinen, få en ökad känsla av yrsel då du ställer dig upp, särskilt då du ställer dig upp från sittande ställning.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta CoAprovel före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. CoAprovel bör inte användas under tidig graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. CoAprovel rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. CoAprovel har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta, tala då med din läkare innan du kör eller använder maskiner.

CoAprovel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar CoAprovel

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Rekommenderad dos av CoAprovel är en tablett dagligen. CoAprovel ordineras vanligtvis av din läkare när tidigare behandling mot högt blodtryck inte sänkte ditt blodtryck tillräckligt. Din läkare talar om för dig hur du skall byta från tidigare behandling till CoAprovel.

Intag

CoAprovel **används oralt**. Svälj tabletterna med en tillräcklig mängd vätska (t ex ett glas med vatten). Du kan ta CoAprovel med eller utan föda. Du bör försöka att ta den dagliga dosen vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta CoAprovel tills din läkare ger dig andra instruktioner.

Maximal blodtryckssänkning bör uppnås 6-8 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Om du har tagit för stor mängd av CoAprovel

Om du av misstag tar för många tabletter, kontakta omedelbart din läkare.

Barn bör inte ta CoAprovel

CoAprovel bör inte ges till barn under 18 år. Kontakta omedelbart din läkare om ett barn sväljer några tabletter.

Om du har glömt att ta CoAprovel

Om du av misstag hoppar över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

Sällsynta fall av såväl allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag) som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga har rapporterats hos patienter som behandlats med irbesartan. **Om du får något av ovan symtom eller blir andfådd**, sluta då att ta CoAprovel och kontakta omedelbart din läkare.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 patienter

Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 patienter

Biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar hos patienter som behandlades med CoAprovel var:

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 patienter)

- illamående/kräkningar
- förändrad urinavgång
- trötthet
- yrsel (också när man reser sig upp från liggande eller sittande ställning)
- blodprover kan visa förhöjda nivåer av ett enzym som mäter muskel- och hjärtfunktion (kreatinkinas) eller förhöjda nivåer av ämnen som mäter njurfunktion (s-urea, kreatinin).

Om någon av dessa biverkningar orsakar dig problem, meddela din läkare.

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter)

- diarré
- lågt blodtryck
- svimningskänsla
- hjärklappning
- rodnad
- svullnad
- försämrad sexuell förmåga
- blodprover kan visa minskade nivåer av kalium och natrium i blodet

Om någon av dessa biverkningar orsakar dig problem, meddela din läkare.

Biverkningar som rapporterats efter det att CoAprovel har kommit ut på marknaden

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att CoAprovel kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: huvudvärk, ringningar i öronen, hosta, smakförändringar, matsmältningsbesvär, led- och muskelsmärter, störd leverfunktion och nedsatt njurfunktion, ökade nivåer av kalium i blodet och allergiska reaktioner som hudutslag, nässelfeber, svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller hals. Gulshot (gulfärgning av huden och/eller av ögonvitorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Som för alla kombinationer av två aktiva ämnen, så kan biverkningar som förknippats med varje enskilt aktivt ämne ej uteslutas.

Biverkningar som förknippas med enbart irbersartan

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärtor och minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera) rapporterats.

Biverkningar som förknippas med enbart hydroklortiazid

Aptitförlust; magbesvär; magkramp; förstoppning; gulsot (guldfärgning av huden och/eller av ögonvitrorna); inflammation i bukspottkörteln kännetecknad av svår smärta i övre delen av magen, ofta med illamående och kräkningar; sömstörningar; depression; dimsyn; brist på vita blodkroppar, vilket kan leda till frekventa infektioner, feber; minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera), minskat antal röda blodkroppar (anemi) kännetecknat av trötthet, huvudvärk, andfäddhet vid kroppsansträngning, yrsel och blekhet; njursjukdom; lungproblem inklusive lunginflammation eller vätskeansamling i lungorna; ökad hudkänslighet för solen; inflammation av blodkärl; en hudsjukdom som kännetecknas av att huden fjällar på hela kroppen; kutan lupus erythematosus, vilket identifieras genom ett hudutslag som kan förekomma i ansikte, nacke och hårbotten; allergiska reaktioner; svaghet och muskelryckning; förändrad hjärtfrekvens; minskat blodtryck vid förändrad kroppsställning; svullnad av spottkörtlarna; höga blodsockernivåer; socker i urinen; ökade nivåer av vissa typer av blodfetter; höga urinsyrenivåer i blodet, något som kan orsaka gikt.

Det är känt att biverkningar förknippade med hydroklortiazid kan öka med högre doser.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CoAprovel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blistern efter "Utg.dat" respektive "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid. Varje filmdragerad tablett CoAprovel 300 mg/12,5 mg innehåller 300 mg irbesartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hypromellos, kiseldioxid, magnesiumstearat, titandioxid, makrogol 3000, röd och gul järnoxid, karnaubavax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmdragerad tablett är persikofärgad, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2876 ingraverat på den andra sidan.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 14, 28, 30, 56, 84, 90 och 98 tabletter. Endosförpackningar (tryckförpackningar) på 56 x 1 tabletter finns också tillgängliga för användning på sjukhus.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – Frankrike

Tillverkare

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungern

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Frankrike

Sanofi-Aventis, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Spanien

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Norge

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

Österreich

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

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

Bipacksedel: Information till patienten
CoAprovel 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter
irbesartan/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CoAprovel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar CoAprovel
3. Hur du tar CoAprovel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CoAprovel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CoAprovel är och vad det används för

CoAprovel är en kombination av två aktiva ämnen, irbesartan och hydroklortiazid. Irbesartan tillhör en grupp mediciner som kallas angiotensin-II receptor antagonister. Angiotensin-II är ett ämne, som produceras i kroppen, och som binds till vissa strukturer (receptorer) i blodkärlen och får dem att dra ihop sig. Detta leder till ett ökat blodtryck. Irbesartan förhindrar bindningen av angiotensin-II till dessa receptorer, och får blodkärlen att slappna av och blodtrycket att sjunka. Hydroklortiazid tillhör en grupp mediciner (kallade tiaziddiuretika) som ökar urinutsöndringen och därigenom sänker blodtrycket. De två aktiva ämnena i CoAprovel samverkar så att blodtrycket sänks mer än om man givit ämnena var för sig.

CoAprovel används för att behandla högt blodtryck, då behandling med enbart irbesartan eller hydroklortiazid ej givit tillräcklig kontroll av blodtrycket.

2. Vad du behöver veta innan du tar CoAprovel

Ta inte CoAprovel

- om du är **allergisk** mot irbesartan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är **allergisk** mot hydroklortiazid eller mot någon annan sulfonamidbaserad medicin
- Gravida kvinnor ska inte använda CoAprovel under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika CoAprovel, se Graviditet och amning).
- om du har **allvarliga lever-** eller **njurproblem**
- om du har **svårigheter att 'kasta vatten'**
- om din läkare bedömer att du har ett tillstånd som förknippas med **ihållande höga kalciumnivåer eller låga kaliumnivåer i blodet**
- **om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion** och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar CoAprovel och om något av följande gäller för dig:

- om du får **kraftig kräkning eller diarré**
- om du lider av **njurproblem** eller har ett **njurtransplantat**

- om du lider av **hjärtproblem**
- om du lider av **leverproblem**
- om du lider av **diabetes**
- om du lider av **lupus erytematosus** (också känt som lupus eller SLE)
- om du lider av **primär aldosteronism** (ett tillstånd förknippat med hög produktion av hormonet aldosteron, vilket orsakar minskad utsöndring av natrium och i sin tur en förhöjning av blodtrycket)
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte CoAprovel”.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. CoAprovel rekommenderas inte under tidig graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se avsnitt Graviditet, amning och fertilitet.

Du bör också tala om för din läkare:

- om du står på **saltfattig diet**
- om du har symtom som **onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, sömnlighet, muskelvärk eller -kramp, illamående, kräkning**, eller en **onormalt snabb hjärtfrekvens** vilket kan indikera en alltför stark effekt av hydroklortiazid (som finns i CoAprovel)
- om du märker ökad **solkänslighet hos huden**, som blir bränd (med rodnad, klåda, svullnad, blåsbildning) snabbare än vanligt
- om du **skall opereras** eller **få narkos**
- om du får synförändringar eller smärta i ett eller båda av dina ögon under tiden du tar CoAprovel. Detta kan vara ett tecken på att du utvecklat glaukom (ökat tryck i dina ögon). Du ska då avsluta behandlingen med CoAprovel och uppsöka läkare.

Hydroklortiazid som finns i denna medicin kan ge ett positivt resultat vid dopingtest.

Barn och ungdomar

CoAprovel bör inte ges till barn eller ungdomar (under 18 år).

Andra läkemedel och CoAprovel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Urindrivande läkemedel såsom hydroklortiazid som finns i CoAprovel kan påverka andra mediciner. Läkemedel som innehåller litium bör ej tas tillsammans med CoAprovel utan noggrann kontroll av din läkare.

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder :

Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte CoAprovel” och ”Varningar och försiktighet”).

Du kan behöva gå på blodprovskontroller om du tar:

- kaliumtillägg
- saltersättning innehållande kalium
- kaliumsparande mediciner eller andra urindrivande läkemedel
- vissa laxermedel
- läkemedel för behandling av gikt
- terapeutiskt vitamin D-tillägg
- läkemedel för att kontrollera hjärtrytmen

- läkemedel mot diabetes (tabletter eller insulin)
- karbamazepin (ett läkemedel för behandling av epilepsi)

Det är också viktigt att tala om för din läkare om du tar andra mediciner för att sänka blodtrycket, steroider, läkemedel för att behandla cancer, smärtstillande, medel mot ledinflammationer eller kolestyramin- och kolestipolresiner för att sänka kolesterolnivåerna i blodet.

CoAprovel med mat och dryck

CoAprovel kan tas med eller utan föda.

På grund av hydroklortiazidinnehållet i CoAprovel kan du, om du dricker alkohol under behandling med den här medicinen, få en ökad känsla av yrsel då du ställer dig upp, särskilt då du ställer dig upp från sittande ställning.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta CoAprovel före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. CoAprovel bör inte användas under tidig graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. CoAprovel rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller använda maskiner. CoAprovel har sannolikt ingen inverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Tillfälligtvis kan dock yrsel eller trötthet uppstå under behandling av högt blodtryck. Om du drabbas av detta, tala då med din läkare innan du kör eller använder maskiner.

CoAprovel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter (t ex laktos), bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar CoAprovel

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Rekommenderad dos av CoAprovel är en tablett dagligen. CoAprovel ordineras vanligtvis av din läkare när tidigare behandling mot högt blodtryck inte sänkte ditt blodtryck tillräckligt. Din läkare talar om för dig hur du skall byta från tidigare behandling till CoAprovel.

Intag

CoAprovel **används oralt**. Svälj tabletterna med en tillräcklig mängd vätska (t ex ett glas med vatten). Du kan ta CoAprovel med eller utan föda. Du bör försöka att ta den dagliga dosen vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Det är viktigt att du fortsätter att ta CoAprovel tills din läkare ger dig andra instruktioner.

Maximal blodtryckssänkning bör uppnås 6-8 veckor efter det att behandlingen påbörjats.

Om du har tagit för stor mängd av CoAprovel

Om du av misstag tar för många tabletter, kontakta omedelbart din läkare.

Barn bör inte ta CoAprovel

CoAprovel bör inte ges till barn under 18 år. Kontakta omedelbart din läkare om ett barn sväljer några tabletter.

Om du har glömt att ta CoAprovel

Om du av misstag hoppar över en daglig dos, ta då bara nästa dos på normalt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kan kräva medicinsk behandling.

Sällsynta fall av såväl allergiska hudreaktioner (hudutslag, nässelutslag) som lokal svullnad av ansikte, läppar och/eller tunga har rapporterats hos patienter som behandlats med irbesartan. **Om du får något av ovan symtom eller blir andfådd**, sluta då att ta CoAprovel och kontakta omedelbart din läkare.

Frekvensen av biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 patienter

Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 patienter

Biverkningar som rapporterades i kliniska prövningar hos patienter som behandlades med CoAprovel var:

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 patienter)

- illamående/kräkningar
- förändrad urinavgång
- trötthet
- yrsel (också när man reser sig upp från liggande eller sittande ställning)
- blodprover kan visa förhöjda nivåer av ett enzym som mäter muskel- och hjärtfunktion (kreatinkinas) eller förhöjda nivåer av ämnen som mäter njurfunktion (s-urea, kreatinin).

Om någon av dessa biverkningar orsakar dig problem, meddela din läkare.

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 patienter)

- diarré
- lågt blodtryck
- svimningskänsla
- hjärklappning
- rodnad
- svullnad
- försämrad sexuell förmåga
- blodprover kan visa minskade nivåer av kalium och natrium i blodet

Om någon av dessa biverkningar orsakar dig problem, meddela din läkare.

Biverkningar som rapporterats efter det att CoAprovel har kommit ut på marknaden

Vissa biverkningar har rapporterats efter det att CoAprovel kommit ut på marknaden. Biverkningar utan känd frekvens är: huvudvärk, ringningar i öronen, hosta, smakförändringar, matsmältningsbesvär, led- och muskelsmärter, störd leverfunktion och nedsatt njurfunktion, ökade nivåer av kalium i blodet och allergiska reaktioner som hudutslag, nässelfeber, svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller hals. Gulshot (gulfärgning av huden och/eller av ögonvitorna) har, som mindre vanlig biverkning, också rapporterats.

Som för alla kombinationer av två aktiva ämnen, så kan biverkningar som förknippats med varje enskilt aktivt ämne ej uteslutas.

Biverkningar som förknippas med enbart irbersartan

I tillägg till de biverkningar som beskrivs ovan, har också bröstsmärtor och minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera) rapporterats.

Biverkningar som förknippas med enbart hydroklortiazid

Aptitförlust; magbesvär; magkramp; förstoppning; gulsot (guldfärgning av huden och/eller av ögonvitrorna); inflammation i bukspottkörteln kännetecknad av svår smärta i övre delen av magen, ofta med illamående och kräkningar; sömstörningar; depression; dimsyn; brist på vita blodkroppar, vilket kan leda till frekventa infektioner, feber; minskat antal blodplättar (en blodcell som behövs för att blodet ska kunna koagulera), minskat antal röda blodkroppar (anemi) kännetecknat av trötthet, huvudvärk, andfäddhet vid kroppsansträngning, yrsel och blekhet; njursjukdom; lungproblem inklusive lunginflammation eller vätskeansamling i lungorna; ökad hudkänslighet för solen; inflammation av blodkärl; en hudsjukdom som kännetecknas av att huden fjällar på hela kroppen; kutan lupus erythematosus, vilket identifieras genom ett hudutslag som kan förekomma i ansikte, nacke och hårbotten; allergiska reaktioner; svaghet och muskelryckning; förändrad hjärtfrekvens; minskat blodtryck vid förändrad kroppsställning; svullnad av spottkörtlarna; höga blodsockernivåer; socker i urinen; ökade nivåer av vissa typer av blodfetter; höga urinsyrenivåer i blodet, något som kan orsaka gikt.

Det är känt att biverkningar förknippade med hydroklortiazid kan öka med högre doser.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CoAprovel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blistern efter "Utg.dat" respektive "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är irbesartan och hydroklortiazid. Varje filmdragerad tablett CoAprovel 300 mg/25 mg innehåller 300 mg irbesartan och 25 mg hydroklortiazid.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hypromellos, kiseldioxid, magnesiumstearat, titandioxid, makrogol 3350, röd, gul och svart järnoxid, pregelatiniserad majsstärkelse, karnaubavax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

CoAprovel 300 mg/25 mg filmdragerad tablett är rosa, bikonvex, oval, med ett hjärta inpräglad på ena sidan och nummer 2788 ingraverat på den andra sidan.

CoAprovel 300 mg/25 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar på 14, 28, 30, 56, 84, 90 och 98 tabletter. Endosförpackningar (tryckförpackningar) på 56 x 1 tabletter finns också tillgängliga för användning på sjukhus.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – Frankrike

Tillverkare

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Ungern

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Frankrik

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

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

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Österreich

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

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för hydroklortiazid / irbesartan dras följande vetenskapliga slutsatser:

I godkända EU SPC för irbesartan / hydroklortiazid-produkter är trombocytopeni inkluderad som en biverkan rapporterad vid användning endast med hydroklortiazid. I den PRAC-rekommendation som utfärdades vid senaste PSUSA-procedur för irbesartan (EMEA/H/C/PSUSA/001782/201508) identifierades dock biverkan trombocytopeni och inkluderades i EU SPC för irbesartan som enda substans. För att överensstämma med denna PRAC-rekommendation bör MAH inkludera trombocytopeni i tabellen över biverkningar rapporterad med användning av irbesartan i monoterapi i produktinformationen för irbesartan / hydroklortiazid-kombinationsprodukter.

CHMP instämmer med de vetenskapliga slutsatserna från PRAC.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för hydroklortiazid / irbesartan anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller hydroklortiazid / irbesartan är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras.