

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CoAprovel 150 mg/12,5 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (irbesartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 26,65 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетки с цвят на праскова, двойно-изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от едната страна и числото 2775 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Тази фиксирана дозова комбинация е показана при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано от самостоятелното приложение на ирбесартан или хидрохлоротиазид (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

CoAprovel може да се приема веднъж дневно, със или без храна.

Може да се препоръча титриране на дозата с отделните съставки (т.е ирбесартан и хидрохлоротиазид).

Когато е клинично подходящо директното преминаване от монотерапия към фиксираните комбинации може да се има предвид следното:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано със самостоятелното приложение на хидрохлоротиазид или ирбесартан 150 mg;
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол със самостоятелното приложение на ирбесартан 300 mg или CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол с CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Не се препоръчва еднократен дневен прием на дози по-високи от 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид. Когато е необходимо, CoAprovel може да бъде прилаган заедно с друг антихипертензивен лекарствен продукт (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид, CoAprovel не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$). При тази група за предпочитане са бримковите, вместо тиазидните диуретици. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция, чийто креатининов клирънс е $\geq 30 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане

CoAprovel не е показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при приложението на тиазиди при пациенти с увредена чернодробна функция. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата на CoAprovel при хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

CoAprovel не се препоръчва за употреба при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид е производно на сулфонамидите)
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$)
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалцемиа
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза
- Едновременното приложение на CoAprovel с алискирен-съдържащи продукти е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипотония - пациенти с намален вътресъдов обем: CoAprovel рядко води до симптоматична хипотония при хипертензивни пациенти без други рискови фактори за хипотония.

Симптоматична хипотония може да се очаква при пациенти с недостатъчен обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на натрий или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с CoAprovel.

Стеноза на бъбречната артерия - Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни

антагонисти. Въпреки че това не е документирано при CoAprovel, подобен ефект трябва да се очаква.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че CoAprovel се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий, креатинина и пикочната киселина. Няма опит с приложението на CoAprovel при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. CoAprovel не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. т. 4.3). Свързана с тиазидните диуретици азотемия може да се появи при пациенти с увредена бъбречна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, чийто креатининов клирънс е ≥ 30 ml/min. Въпреки това, при пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min, но < 60 ml/min), тази фиксирана дозова комбинация трябва да се прилага с повишено внимание.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС): има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Чернодробно увреждане: тиазидите трябва да се прилагат с внимание при пациентите с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да ускорят появата на чернодробна кома. Няма клиничен опит с CoAprovel при пациенти с чернодробно увреждане.

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Ето защо, не се препоръчва употребата на CoAprovel.

Метаболитни и ендокринни ефекти: лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. Латентният захарен диабет може да стане манифестен по време на лечението с тиазиди. Ирбесартан може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетни средства, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар. Когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата инсулин или на антидиабетните средства (вж. точка 4.5).

Повишение на холестерола и нивата на триглицеридите може да бъде свързано с тиазидната диуретична терапия, въпреки че при доза от 12,5 mg съдържаща се в CoAprovel, е съобщаван минимален ефект или липса на такъв.

При някои пациенти, приемащи тиазиди, може да настъпи хиперурикемия или да се ускори появата на подагра.

Нарушен електролитен баланс: както при всички пациенти на диуретично лечение, е необходимо периодично проследяване на серумните електролити през определен интервал от време.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид може да доведат до нарушение във водно-електролитния баланс (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци на водния или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка и крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и нарушения от страна на стомашно-чревния тракт, като гадене или повръщане.

Въпреки че при употребата на тиазидни диуретици е възможно развитието на хипокалиемия, едновременно лечение с ирбесартан може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациентите с форсирана диуреза, при пациентите с неадекватен перорален прием на електролити и при пациентите на съпътстващо лечение с кортикостероиди или АКТХ. Обратно на това, поради съдържанието на ирбесартан в CoAprovel е възможна появата на хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. При пациентите с повишен риск се препоръчва съответно проследяване на серумния калий. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий съдържащи заместители на солта трябва да се прилагат внимателно по време на лечението с CoAprovel (вж. точка 4.5).

Няма данни, че ирбесартан може да намали или предотврати индуцираната от диуретици хипонатриемия. Недостигът на хлориди обикновено е лек и не изисква лечение.

Тиазидите може да понижат екскрецията на калций чрез урината и да доведат до появата на интермитентно и леко повишение на серумния калций при липса на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен преди провеждането на изследвания на функцията на паращитовидните жлези.

Тиазидите са показали повишение на екскрецията на магнезия с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Интестинален ангиоедем:

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително CoAprovel (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с CoAprovel трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Литий: комбинирането на литий и CoAprovel не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Анти-допинг тест: хидрохлоротиазид, съдържащ се в този лекарствен продукт може да доведе до положителен аналитичен резултат при анти-допинг тест.

Общи: при пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.5). Както при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижение на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да настъпят при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-характерни при пациентите с такава анамнеза.

Има съобщения за екзацербация или активиране на системен лупус еритематозес при употребата на тиазидни диуретици.

Съобщени са случаи на реакции на фоточувствителност при употреба на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се прояви реакция на фоточувствителност, препоръчва се лечението да се прекрати. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, препоръчва се изложените на слънце или на изкуствена UVA светлина области да се защитят.

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с АПРАs. Когато се установи бременност, лечението с АПРАs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Хороидален излив, остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома: сулфонамидни лекарствени продукти или производни на сулфонамидните лекарства, могат да причинят реакция на идиосинক্রазия, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Макар че хидрохлоротиазид е сулфонамид, досега са докладвани само изолирани случаи на остра закритоъгълна глаукома с хидрохлоротиазид. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или очна болка, които обикновено се появяват в рамките на няколко часа до седмици от започване на приема. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първичното лечение е възможно най-бързо прекратяване на приема на лекарствения продукт. Може да се обсъди необходимостта от незабавно медицинско или хирургично лечение ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин (вж. точка 4.8).

Помощни вещества:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg таблетки съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ).

Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се наблюдават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спряна приемът на CoAprovel и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни средства: антихипертензивният ефект на CoAprovel може да бъде повишен при едновременна употреба на други антихипертензивни средства. Ирбесартан и хидрохлоротиазид (в дози до 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид) са прилагани безопасно заедно с други антихипертензивни средства, включително блокери на калциевите канали и бета-адренергични блокери. Предшестващото лечение с висока доза диуретици може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония при започване на лечението с ирбесартан със или без тиазидни диуретици, освен ако първо не е коригирана хиповолемията (вж. точка 4.4).

Продукти, съдържащи алискирен или АСЕ инхибитори: данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Освен това, тиазидите понижават бъбречният клирънс на литий така, че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен при CoAprovel. Ето защо, комбинирането на литий и CoAprovel не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Лекарствени продукти, повлияващи калий: понижаваният съдържанието на калий ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на ирбесартан. Освен това, този ефект на хидрохлоротиазид върху серумния калий може да се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий). Обратно на това, въз основа на опита с употребата на други лекарства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарства, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на нивата на серумния калий. Препоръчва се съответно проследяване на серумния калий при пациентите с повишен риск (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий: препоръчва се периодично проследяване на серумния калий при приложението на CoAprovel с лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий (например, сърдечни гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и не-селективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Репаглинид: ирбесартан има потенциал да инхибира OATP1B1. В клинично проучване се съобщава, че ирбесартан повишава C_{max} и AUC на репаглинид (субстрат на OATP1B1) съответно с 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди репаглинид. В друго проучване не се съобщава за съответно фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на двете лекарства. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лекарство, като и на репаглинид (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкорониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, който се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

Допълнителна информация относно взаимодействията на хидрохлоротиазид: при съвместното им приложение, представените по-долу лекарствени продукти може да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Алкохол: може да настъпи потенциране на ортостатична хипотония;

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулини): може да е необходимо коригиране на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4);

Холестирамин и холестиполови смоли: абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли. CoAprovel трябва да се приема поне един час преди или четири часа след приема на такива лекарства.

Кортикостероиди, АКТХ: недостигът на електролити, особено хипокалиемия, може да бъде повишен;

Сърдечни гликозиди: предизвиканата от тиазидите хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства появата на индуцирани от дигиталис сърдечни аритмии (вж. точка 4.4);

Нестероидни противовъзпалителни средства: приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивен ефект на тиазидните диуретици при някои пациенти;

Пресорни амини (напр. норадреналин): ефектът на пресорните амини може да бъде намален, но не в такава степен, че да изключи възможността за тяхната употреба;

Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (напр. тубокурарин): ефектът на недеполяризиращите релаксанти на скелетната мускулатура може да бъде потенциран от хидрохлоротиазид;

Лекарствени продукти за лечение на подагра: може да е необходима промяна на дозата на антиподагрозните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол;

Калциеви соли: тиазидните диуретици може да повишат нивата на серумния калций поради понижена екскреция. Ако трябва да бъдат приложени калциеви добавки или лекарствени продукти, съхраняващи калция (напр. лечение с витамин D), е необходимо проследяване нивата на серумния калций и съответна промяна на дозата на калций;

Карбамазепин: едновременната употреба на карбамазепин и хидрохлоротиазид се свързва с риск от симптоматична хипонатриемия. При едновременна употреба електролитите трябва да бъдат проследявани. Ако е възможно, трябва да се използва друг клас диуретици;

Други взаимодействия: хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде увеличен от тиазидите. Антихолинергичните средства (напр. атропин, бепериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез намаляване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите може да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин. Тиазидите може да понижат бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs)

Употребата на AIIARs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIARs е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIARs. Когато се установи бременност, лечението с AIIARs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIARs по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа в случай, че AIIARs са прилагани през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали AIIARs, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено по време на първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие, употребата на хидрохлоротиазид по време на втория и третия триместър може да наруши фето-плацентарната перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риска от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на болестта.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да бъде приложено друго лечение.

Тъй като CoAprovel съдържа хидрохлоротиазид, той не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. При планиране на бременност, пациентките трябва да преминат на подходящо алтернативно лечение.

Кърмене

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs)

Тъй като не е налична информация относно употребата на CoAprovel по време на кърмене, CoAprovel не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в кърмата. Тиазидите във високи дози, водещи до интензивна диуреза, могат да подтиснат производството на кърма. Не се препоръчва употребата на CoAprovel по време на кърмене. Ако CoAprovel се използва по време на кърмене, дозите трябва да се поддържат възможно най-ниски.

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третираните плъхове и тяхното потомство, до дозови нива, причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните си свойства, не се очаква CoAprovel да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението на хипертония.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ирбесартан/хидрохлоротиазид комбинация

От 898 пациенти с хипертония, които са приемали различни дози ирбесартан/хидрохлоротиазид (от 37,5 mg/6,25 mg до 300 mg/25 mg) в плацебо-контролирани изпитвания, 29,5% от пациентите са изпитали нежелани лекарствени реакции. Най-често съобщаваните нежелани

лекарствени реакции са били замаяност (5,6%), умора (4,9%), гадене/повръщане (1,8%) и нарушено уриниране (1,4%). Освен това, повишаване на урейния азот в кръвта (BUN) (2,3%), креатин киназата (1,7%) и креатинина (1,1%), също са наблюдавани често при изпитванията.

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и при плацебо контролирани изпитвания.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при плацебо-контролирани изпитвания и спонтанни съобщения		
<i>Изследвания:</i>	Чести:	повишаване на урейния азот в кръвта (BUN), креатинина и креатин киназата
	Нечести:	понижение на серумния калий и натрий
<i>Сърдечни нарушения:</i>	Нечести:	синкоп, хипотония, тахикардия, оток
<i>Нарушения на нервната система:</i>	Чести:	замаяност
	Нечести:	замаяност при изправяне
	С неизвестна честота:	главоболие
<i>Нарушения на ухото и лабиринта:</i>	С неизвестна честота:	шум в ушите
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	кашлица
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	Чести:	гадене/повръщане
	Нечести:	диария
	С неизвестна честота:	диспепсия, нарушение на вкуса
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	Чести:	нарушено уриниране
	С неизвестна честота:	увредена бъбречна функция, включително отделни случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	Нечести:	оток на крайниците
	С неизвестна честота:	атралгия, миалгия
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хиперкалиемия
<i>Съдови нарушения:</i>	Нечести:	зачервяване на лицето
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Чести:	умора
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	случаи на реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	Нечести:	жълтеница
	С неизвестна честота:	хепатит, нарушена чернодробна функция
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	Нечести:	сексуална дисфункция, промени в либидото

Допълнителна информация за отделните съставки: в допълнение към изброените по-горе нежелани реакции за комбинирания продукт, други нежелани реакции вече докладвани при една от отделните съставки, може да бъдат потенциални нежелани реакции и при CoAprovel. Таблицы 2 и 3 по-долу представят нежеланите реакции, съобщени при отделните съставки на CoAprovel.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелна употреба на ирбесартан		
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	анемия, тромбоцитопения
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Нечести:	гърдна болка
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	анафилактична реакция, включително анафилактичен шок
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хипогликемия
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Редки:	интестинален ангиоедем

Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелна употреба на хидрохлоротиазид		
<i>Изследвания:</i>	С неизвестна честота:	нарушение на електролитния баланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия, вж. точка 4.4), хиперурикемия, глюкозурия, хипергликемия, повишение на холестерола и триглицеридите
<i>Сърдечни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	сърдечни аритмии
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	апластична анемия, подтискане на костния мозък, неутропения/агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на нервната система:</i>	С неизвестна честота:	вертиго, парестезия, замаяност, безпокойство
<i>Нарушения на очите:</i>	С неизвестна честота:	преходно замъглено виждане, ксантопсия, остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома, хороидален излив
<i>Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения:</i>	Много редки: С неизвестна честота:	остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4) респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	панкреатит, анорексия, диария, запек, стомашно дразнене, сиалoadенит, загуба на апетит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	С неизвестна честота:	интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	С неизвестна честота:	анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза, некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит), кожни лупус еритематодес-подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематодес, фоточувствителни реакции, обрив, уртикария

<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	С неизвестна честота:	слабост, мускулен спазъм
<i>Съдови нарушения:</i>	С неизвестна честота:	постурална хипотония
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	С неизвестна честота:	треска
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
<i>Психични нарушения:</i>	С неизвестна честота:	депресия, нарушения на съня
<i>Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</i>	С неизвестна честота:	немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Дозо-зависимите нежелани реакции на хидрохлоротиазид (особено нарушенията на електролитния баланс) може да бъдат увеличени при титрирането на хидрохлоротиазид.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с CoAprovel. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето от приемането и тежестта на симптомите. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Серумните електролити и креатинина трябва да бъдат често проследявани. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и да се предприеме бързо обемно и електролитно заместване.

Най-честите прояви на предозиране с ирбесартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия.

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с недостиг на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на прекомерната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или изявена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на сърдечни гликозиди или някои анти-аритмични лекарствени продукти.

Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа. Степента на отделяне на хидрохлоротиазид с помощта на хемодиализа не е установена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин-II антагонисти, комбинации
АТС код: C09DA04.

Механизъм на действие

CoAprovel комбинация от ангиотензин-II рецепторен антагонист, ирбесартан, и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията от двата компонента притежава адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен, в сравнение с всеки от отделните компоненти, приложен самостоятелно.

Ирбесартан е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II медираните от AT₁ рецептори, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчителните дози при пациенти без съществуващ риск от поява на нарушен електролитен баланс (вж. точки 4.4 и 4.5). Ирбесартан не инхибира ACE (кининаза-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на своето действие.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на реабсорбция на електролитите, като директно увеличават екскретирането на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, засилва секрецията на алдостерон с последващо увеличено отделяне на калий и бикарбонати в урината и намаляване на серумната концентрация на калий. Вероятно чрез блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременно приложение на ирбесартан има тенденция към предотвратяване загубата на калий, свързана с действието на тези диуретици. При хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след 2 часа и максималният ефект обикновено се достига след 4 часа, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Комбинацията от хидрохлоротиазид и ирбесартан предизвиква дозо-зависимо, адитивно понижение на кръвното налягане при прием на терапевтичните дози. Добавянето на 12,5 mg хидрохлоротиазид към 300 mg ирбесартан веднъж дневно при пациенти, които не са се повлияли достатъчно добре от самостоятелното приложение на 300 mg ирбесартан, предизвиква допълнително коригирано спрямо плацебо понижение на диастолното налягане, с най-ниска стойност (24 часа след приема) от 6,1 mm Hg. Комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква общо понижение на систолното и диастолното налягане спрямо плацебо до 13,6/11,5 mm Hg.

Ограничени клинични данни (7 от 22 пациенти) показват, че при пациенти, при които не е постигнат желаните контрол при комбинацията 300 mg/12,5 mg, биха могли да се повлияят от комбинацията 300 mg/25 mg. При тези пациенти е наблюдавано значително понижаване на кръвното налягане както на систолното кръвно налягане (SBP), така и на диастолното кръвно налягане (DBP) (съответно 13,3 и 8,3 mm Hg).

Еднократният дневен прием на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква средно понижаване на коригираното спрямо плацебо систолно/диастолно кръвно налягане, с най-ниска стойност (до 24 часа след приема) от 12,9/6,9 mm Hg при пациенти с лека до умерена хипертония. Максималният ефект се достига след 3-6 часа. При амбулаторно проследяване на кръвното налягане, комбинацията от 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид, приета

веднъж дневно, поддържа постоянни стойности на кръвното налягане през 24-часовия период със средно 24-часово понижаване спрямо плацебо на систолното/диастолното налягане от 15,8/10,0 mm Hg. Амбулаторното проследяване е отчело, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от приема на CoAprovel 150 mg/12,5 mg е 100%. Същото съотношение, измерено при посещение в лекарски кабинет с апарат с маншета, е 68% и 76% при употреба съответно на CoAprovel 150 mg/12,5 mg и CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Тези 24-часови ефекти са наблюдавани без прекомерно понижаване на кръвното налягане при максималния ефект и съответстват на безопасно и ефективно понижаване на кръвното налягане при еднократен дневен прием.

При пациенти, които не се повлияват добре само от 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбесартан предизвиква допълнително средно понижаване спрямо плацебо на систолното/диастолното налягане от 11,1/7,2 mm Hg.

Хипотензивният ефект на комбинацията на ирбесартан с хидрохлоротиазид се проявява още след прием на първата доза и е с продължителност 1-2 седмици, като максималният му ефект настъпва след 6-8 седмици. При дългосрочни клинични проучвания за проследяване е било установено, че ефектът на ирбесартан/хидрохлоротиазид се поддържа над 1 година. Въпреки че не са провеждани целенасочени клинични проучвания с CoAprovel по отношение на ребаунд хипертония, такъв ефект не е наблюдаван при приема на ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Ефектът на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид върху заболяемостта и смъртността не е проучван. Епидемиологичните проучвания показват, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания и смърт.

Ефектът на CoAprovel не се определя от възрастта и пола. Подобно на случаи с други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензиновата система, пациенти от черната раса с хипертония имат значително по-малък отговор при монотерапия с ирбесартан. При прилагане на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно) антихипертензивният отговор при чернокожите пациенти се доближава до този при пациентите от бялата раса.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на CoAprovel като начална терапия при тежка хипертония (дефинирана като SeDBP $\geq$ 110 mmHg) са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, активно контролирано, 8-седмично, паралелно групово проучване. Общо 697 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 на ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg и ирбесартан 150 mg и при систематично форсирано титриране (преди да бъде оценен отговора към по-ниската доза) след една седмица, съответно до ирбесартан/хидрохлортиазид 300 mg/25 mg или ирбесартан 300 mg.

58% от пациентите в проучването са от мъжки пол. Средната възраст на пациентите е 52,5 години, 13% са на възраст $\geq$ 65 години и само 2% са на възраст $\geq$ 75 години. Дванадесет процента (12%) от пациентите са диабетици, 34% са с хиперлипидемия а най-честото сърдечно-съдово заболяване е стабилна ангина пекторис при 3,5% от участниците.

Основната цел на това проучване е да се съпостави съотношението на пациентите, при които SeDBP е контролирано (SeDBP < 90 mmHg) през 5-та седмица от лечението. Четиридесет и седем процента (47,2%) от пациентите, лекувани с комбинацията, са достигнали най-ниска стойност SeDBP < 90 mmHg, в сравнение с 33,2% от пациентите на ирбесартан ($p = 0,0005$). Средната изходна стойност на кръвното налягане е приблизително 172/113 mmHg при всяка от групите на лечение и намаляването на SeSBP/SeDBP през петата седмица е 30,8/24,0 mmHg и 21,1/19,3 mmHg съответно за ирбесартан/хидрохлортиазид и ирбесартан ($p < 0,0001$).

Видът и честотата на съобщените нежелани реакции при пациентите, лекувани с комбинацията са подобни на профила на нежеланите реакции при пациентите на монотерапия. Няма съобщения за случаи на синкоп в нито една от групите през 8-седмичния период на лечение. Има съобщения за хипотония като нежелана реакция при 0,6% и 0% от пациентите, и за замаяност при 2,8% и 3,1% от пациентите съответно в групата с комбинирана терапия и групата с монотерапия.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Немеланомен рак на кожата:

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случаи на БКК и 8 629 случаи на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случаи на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременният прием на хидрохлоротиазид и ирбесартан не влияе върху фармакокинетиката им.

Абсорбция

Ирбесартан и хидрохлоротиазид са перорално активни вещества и за тяхното действие не се изисква биотрансформация. След перорално приложение на CoAprovel абсолютната перорална бионаличност е 60-80% и 50-80%, съответно за ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на CoAprovel.

Максимална плазмена концентрация се достига 1,5-2 часа след перорално приложение за ирбесартан и 1-2,5 часа за хидрохлоротиазид.

Разпределение

Свързването на ирбесартан с плазмените протеини е около 96%, като свързването с клетъчните компоненти на кръвта е незначително. Обемът на разпределение на ирбесартан е 53-93 литра.

Около 68% от хидрохлоротиазид е свързан с плазмените протеини, а привидният обем на разпределение е 0,83-1,14 l/kg.

Линейност/нелинейност

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия диапазон от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза, превишаваща 600 mg, е наблюдавано по-малко от пропорционално повишаване на абсорбцията; механизмът на това не е известен.

Общият телесен и бъбречен клирънс са съответно 157-176 и 3-3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно, е наблюдавано ограничено кумулиране на ирбесартан (< 20%). При едно проучване са наблюдавани малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не е наблюдавана разлика по отношение на елиминационния полуживот и кумулирането на ирбесартан. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан също са малко по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не се променя значително. Не е необходимо коригиране на дозата при хора в старческа възраст. Средният плазмен полуживот на хидрохлоротиазид варира от 5-15 часа.

Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от радиоактивността в плазмата се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкорониди и окисление. Главният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкоронид (около 6%). Проучвания *in vitro* са показали, че ирбесартан се окислява основно от цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензимът CYP3A4 има минимален ефект.

Елиминиране

Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, около 20% от радиоактивния препарат се установява в урината, а останалата част във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а бързо се елиминира чрез бъбреците. Най-малко 61% от пероралната доза се елиминира в непроменен вид за период от 24 часа. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в кърмата.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$, елиминационният полуживот на хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.

Чернодробно увреждане

При пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ирбесартан/хидрохлоротиазид

Резултатите при плъхове и макаци в проучвания с продължителност до 6 месеца показват, че приложението на комбинацията не засилва нито един от съобщените токсични ефекти на отделните компоненти, нито предизвиква нови токсични ефекти. Освен това не са наблюдавани токсикологични синергични ефекти.

Няма доказателства за мутагенен или кластогенен ефект на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид. Карциногенният потенциал на тази комбинация не е оценяван при проучвания с животни.

Ефектите на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид върху фертилитета не са оценявани в проучвания при животни. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове, на които са прилагани ирбесартан и хидрохлоротиазид в комбинация при дози, токсични за майките.

Ирбесартан

В неклинични проучвания за безопасност високи дози ирбесартан водят до понижаване в показателите на червените кръвни клетки. При много високи дози са индуцирани дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин) при плъхове и макаци, които се считат за вторични на хипотензивните ефекти на ирбесартан, водещи до намалена бъбречна перфузия. Освен това ирбесартан е индуцирал хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Тази находка се счита за резултат от фармакологичното действие на ирбесартан с малко клинично значение.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, фертилитета и репродуктивните способности не са били засегнати. Проучвания при животни с ирбесартан показват преходни токсични ефекти (повишена честота на кавитации на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които отшумяват след раждането. При зайци са наблюдавани аборт или ранна резорбция при дози, причиняващи значителни токсични ефекти при майката, включително смъртност. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци. Проучвания при животни показват, че радиоактивно белязан ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на лактиращи плъхове.

Хидрохлоротиазид

При някои експериментални модели има несигурни данни за наблюдаван генотоксичен или карциногенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Колоиден хидратиран силициев диоксид
Прежелатинизирано нишесте
Червен и жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена опаковка с 14 таблетки в блистер от PVC/PVDC/алуминий .
Картонена опаковка с 28 таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.
Картонена опаковка с 56 таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.
Картонена опаковка с 98 таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.
Картонена опаковка с 56 x 1 таблетки в перфорирани еднодозови блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 октомври 1998 г.

Дата на последно подновяване: 01 октомври 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CoAprovel 300 mg/12,5 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (irbesartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 65,8 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетки с цвят на праскова, двойно-изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от едната страна и числото 2776 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Тази фиксирана дозова комбинация е показана при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано от самостоятелното приложение на ирбесартан или хидрохлоротиазид (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

CoAprovel може да се приема веднъж дневно, със или без храна.

Може да се препоръча титриране на дозата с отделните съставки (т.е ирбесартан и хидрохлоротиазид).

Когато е клинично подходящо директното преминаване от монотерапия към фиксираните комбинации може да се има предвид следното:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано със самостоятелното приложение на хидрохлоротиазид или ирбесартан 150 mg;
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол със самостоятелното приложение на ирбесартан 300 mg или CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол с CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Не се препоръчва еднократен дневен прием на дози по-високи от 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид. Когато е необходимо, CoAprovel може да бъде прилаган заедно с друг антихипертензивен лекарствен продукт (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид, CoAprovel не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$). При тази група за предпочитане са бримковите, вместо тиазидните диуретици. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция, чийто креатининов клирънс е $\geq 30 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане

CoAprovel не е показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при приложението на тиазиди при пациенти с увредена чернодробна функция. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата на CoAprovel при хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

CoAprovel не се препоръчва за употреба при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид е производно на сулфонамидите)
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$)
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалцемиа
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза
- Едновременното приложение на CoAprovel с алискирен-съдържащи продукти е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипотония - пациенти с намален вътресъдов обем: CoAprovel рядко води до симптоматична хипотония при хипертензивни пациенти без други рискови фактори за хипотония.

Симптоматична хипотония може да се очаква при пациенти с недостатъчен обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на натрий или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с CoAprovel.

Стеноза на бъбречната артерия - Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни

антагонисти. Въпреки че това не е документирано при CoAprovel, подобен ефект трябва да се очаква.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че CoAprovel се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий, креатинина и пикочната киселина. Няма опит с приложението на CoAprovel при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. CoAprovel не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) (вж. т. 4.3). Свързана с тиазидните диуретици азотемия може да се появи при пациенти с увредена бъбречна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, чийто креатининов клирънс е $\geq 30 \text{ ml/min}$. Въпреки това, при пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min}$, но $< 60 \text{ ml/min}$), тази фиксирана дозова комбинация трябва да се прилага с повишено внимание.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС): има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1). Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Чернодробно увреждане: тиазидите трябва да се прилагат с внимание при пациентите с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да ускорят появата на чернодробна кома. Няма клиничен опит с CoAprovel при пациенти с чернодробно увреждане.

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Ето защо, не се препоръчва употребата на CoAprovel.

Метаболитни и ендокринни ефекти: лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. Латентният захарен диабет може да стане манифестен по време на лечението с тиазиди. Ирбесартан може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетни средства, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар. Когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата инсулин или на антидиабетните средства (вж. точка 4.5).

Повишение на холестерола и нивата на триглицеридите може да бъде свързано с тиазидната диуретична терапия, въпреки че при доза от $12,5 \text{ mg}$ съдържаща се в CoAprovel, е съобщаван минимален ефект или липса на такъв.

При някои пациенти, приемащи тиазиди, може да настъпи хиперурикемия или да се ускори появата на подагра.

Нарушен електролитен баланс: както при всички пациенти на диуретично лечение, е необходимо периодично проследяване на серумните електролити през определен интервал от време.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид може да доведат до нарушение във водно-електролитния баланс (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци на водния или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка и крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и нарушения от страна на стомашно-чревния тракт, като гадене или повръщане.

Въпреки че при употребата на тиазидни диуретици е възможно развитието на хипокалиемия, едновременно лечение с ирбесартан може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациентите с форсирана диуреза, при пациентите с неадекватен перорален прием на електролити и при пациентите на съпътстващо лечение с кортикостероиди или АКТХ. Обратно на това, поради съдържанието на ирбесартан в CoAprovel е възможна появата на хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. При пациентите с повишен риск се препоръчва съответно проследяване на серумния калий. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий съдържащи заместители на солта трябва да се прилагат внимателно по време на лечението с CoAprovel (вж. точка 4.5).

Няма данни, че ирбесартан може да намали или предотврати индуцираната от диуретици хипонатриемия. Недостигът на хлориди обикновено е лек и не изисква лечение.

Тиазидите може да понижат екскрецията на калций чрез урината и да доведат до появата на интермитентно и леко повишение на серумния калций при липса на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен преди провеждането на изследвания на функцията на паращитовидните жлези.

Тиазидите са показали повишение на екскрецията на магнезия с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Интестинален ангиоедем:

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително CoAprovel (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с CoAprovel трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Литий: комбинирането на литий и CoAprovel не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Анти-допинг тест: хидрохлоротиазид, съдържащ се в този лекарствен продукт може да доведе до положителен аналитичен резултат при анти-допинг тест.

Общи: при пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.5). Както при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижение на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да настъпят при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-характерни при пациентите с такава анамнеза.

Има съобщения за екзацербация или активиране на системен лупус еритематозес при употребата на тиазидни диуретици.

Съобщени са случаи на реакции на фоточувствителност при употреба на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се прояви реакция на фоточувствителност, препоръчва се лечението да се прекрати. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, препоръчва се изложените на слънце или на изкуствена UVA светлина области да се защитят.

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с АПРАs. Когато се установи бременност, лечението с АПРАs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Хороидален излив, остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома: сулфонамидни лекарствени продукти или производни на сулфонамидните лекарства, могат да причинят реакция на идиосинক্রазия, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Макар че хидрохлоротиазид е сулфонамид, досега са докладвани само изолирани случаи на остра закритоъгълна глаукома с хидрохлоротиазид. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или очна болка, които обикновено се появяват в рамките на няколко часа до седмици от започване на приема. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първичното лечение е възможно най-бързо прекратяване на приема на лекарствения продукт. Може да се обсъди необходимостта от незабавно медицинско или хирургично лечение ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин (вж. точка 4.8).

Помощни вещества:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg таблетки съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ).

Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се наблюдават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спряна приемът на CoAprovel и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни средства: антихипертензивният ефект на CoAprovel може да бъде повишен при едновременна употреба на други антихипертензивни средства. Ирбесартан и хидрохлоротиазид (в дози до 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид) са прилагани безопасно заедно с други антихипертензивни средства, включително блокери на калциевите канали и бета-адренергични блокери. Предшестващото лечение с висока доза диуретици може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония при започване на лечението с ирбесартан със или без тиазидни диуретици, освен ако първо не е коригирана хиповолемията (вж. точка 4.4).

Продукти, съдържащи алискирен или АСЕ-инхибитори: данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Освен това, тиазидите понижават бъбречният клирънс на литий така, че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен при CoAprovel. Ето защо, комбинирането на литий и CoAprovel не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Лекарствени продукти, повлияващи калий: понижаващият съдържанието на калий ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на ирбесартан. Освен това, този ефект на хидрохлоротиазид върху серумния калий може да се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий). Обратно на това, въз основа на опита с употребата на други лекарства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарства, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на нивата на серумния калий. Препоръчва се съответно проследяване на серумния калий при пациентите с повишен риск (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий: препоръчва се периодически проследяване на серумния калий при приложението на CoAprovel с лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий (например, сърдечни гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и не-селективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на АСЕ инхибиторите, едновременно приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Реваглинид: ирбесартан има потенциал да инхибира OATP1B1. В клинично проучване се съобщава, че ирбесартан повишава C_{max} и AUC на реваглинид (субстрат на OATP1B1) съответно с 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди реваглинид. В друго проучване не се съобщава за съответно фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на двете лекарства. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лекарство, като и на реваглинид (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкорониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ирбесартан с варфарин, който се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

Допълнителна информация относно взаимодействията на хидрохлоротиазид: при съвместното им приложение, представените по-долу лекарствени продукти може да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Алкохол: може да настъпи потенциране на ортостатична хипотония;

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулини): може да е необходимо коригиране на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4);

Холестирамин и холестиполови смоли: абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли. CoAprovel трябва да се приема поне един час преди или четири часа след приема на такива лекарства.

Кортикостероиди, АКТХ: недостигът на електролити, особено хипокалиемия, може да бъде повишен;

Сърдечни гликозиди: предизвиканата от тиазидите хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства появата на индуцирани от дигиталис сърдечни аритмии (вж. точка 4.4);

Нестероидни противовъзпалителни средства: приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивен ефект на тиазидните диуретици при някои пациенти;

Пресорни амини (напр. норадреналин): ефектът на пресорните амини може да бъде намален, но не в такава степен, че да изключи възможността за тяхната употреба;

Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (напр. тубокурарин): ефектът на недеполяризиращите релаксанти на скелетната мускулатура може да бъде потенциран от хидрохлоротиазид;

Лекарствени продукти за лечение на подагра: може да е необходима промяна на дозата на антиподагрозните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата

на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол;

Калциеви соли: тиазидните диуретици може да повишат нивата на серумния калций поради понижена екскреция. Ако трябва да бъдат приложени калциеви добавки или лекарствени продукти, съхраняващи калция (напр. лечение с витамин D), е необходимо проследяване нивата на серумния калций и съответна промяна на дозата на калций;

Карбамазепин: едновременната употреба на карбамазепин и хидрохлоротиазид се свързва с риск от симптоматична хипонатриемия. При едновременна употреба електролитите трябва да бъдат проследявани. Ако е възможно, трябва да се използва друг клас диуретици;

Други взаимодействия: хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде увеличен от тиазидите. Антихолинергичните средства (напр. атропин, бепериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез намаляване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите може да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин. Тиазидите може да понижат бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs)

Употребата на AIIARs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIARs е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIARs. Когато се установи бременност, лечението с AIIARs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIARs по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа в случай, че AIIARs са прилагани през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали AIIARs, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено по време на първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през

плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие, употребата на хидрохлоротиазид по време на втория и третия триместър може да наруши фето-плацентарната перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риска от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на болестта.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да бъде приложено друго лечение.

Тъй като CoAprovel съдържа хидрохлоротиазид, той не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. При планиране на бременност, пациентките трябва да преминат на подходящо алтернативно лечение.

Кърмене

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs)

Тъй като не е налична информация относно употребата на CoAprovel по време на кърмене, CoAprovel не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в кърмата. Тиазидите във високи дози, водещи до интензивна диуреза, могат да подтиснат производството на кърма. Не се препоръчва употребата на CoAprovel по време на кърмене. Ако CoAprovel се използва по време на кърмене, дозите трябва да се поддържат възможно най-ниски.

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третираните плъхове и тяхното потомство, до дозови нива, причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните си свойства, не се очаква CoAprovel да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението на хипертония.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ирбесартан/хидрохлоротиазид комбинация

От 898 пациенти с хипертония, които са приемали различни дози ирбесартан/хидрохлоротиазид (от 37,5 mg/6,25 mg до 300 mg/25 mg) в плацебо-контролирани изпитвания, 29,5% от пациентите са изпитали нежелани лекарствени реакции. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били замаяност (5,6%), умора (4,9%), гадене/повръщане (1,8%) и

нарушено уриниране (1,4%). Освен това, повишаване на урейния азот в кръвта (BUN) (2,3%), креатин киназата (1,7%) и креатинина (1,1%), също са наблюдавани често при изпитванията.

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и при плацебо контролирани изпитвания.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при плацебо-контролирани изпитвания и спонтанни съобщения		
<i>Изследвания:</i>	Чести:	повишаване на урейния азот в кръвта (BUN), креатинина и креатин киназата
	Нечести:	понижение на серумния калий и натрий
<i>Сърдечни нарушения:</i>	Нечести:	синкоп, хипотония, тахикардия, оток
<i>Нарушения на нервната система:</i>	Чести:	замаяност
	Нечести:	замаяност при изправяне
	С неизвестна честота:	главоболие
<i>Нарушения на ухото и лабиринта:</i>	С неизвестна честота:	шум в ушите
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	кашлица
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	Чести:	гадене/повръщане
	Нечести:	диария
	С неизвестна честота:	диспепсия, нарушение на вкуса
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	Чести:	нарушено уриниране
	С неизвестна честота:	увредена бъбречна функция, включително отделни случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	Нечести:	оток на крайниците
	С неизвестна честота:	атралгия, миалгия
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хиперкалиемия
<i>Съдови нарушения:</i>	Нечести:	зачервяване на лицето
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Чести:	умора
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	случаи на реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	Нечести:	жълтеница
	С неизвестна честота:	хепатит, нарушена чернодробна функция
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	Нечести:	сексуална дисфункция, промени в либидото

Допълнителна информация за отделните съставки: в допълнение към изброените по-горе нежелани реакции за комбинирания продукт, други нежелани реакции вече докладвани при

една от отделните съставки, може да бъдат потенциални нежелани реакции и при CoAprovel. Таблицы 2 и 3 по-долу представят нежеланите реакции, съобщени при отделните съставки на CoAprovel.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелна употреба на ирбесартан		
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	анемия, тромбоцитопения
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Нечести:	гърдна болка
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	анафилактична реакция, включително анафилактичен шок
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хипогликемия
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Редки:	интестинален ангиоедем

Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелна употреба на хидрохлоротиазид		
<i>Изследвания:</i>	С неизвестна честота:	нарушение на електролитния баланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия, вж. точка 4.4), хиперурикемия, глюкозурия, хипергликемия, повишение на холестерола и триглицеридите
<i>Сърдечни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	сърдечни аритмии
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	апластична анемия, подтискане на костния мозък, неутропения/агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на нервната система:</i>	С неизвестна честота:	вертиго, парестезия, замаяност, безпокойство
<i>Нарушения на очите:</i>	С неизвестна честота:	преходно замъглено виждане, ксантопия, остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома, хороидален излив
<i>Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения:</i>	Много редки: С неизвестна честота:	остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4) респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	панкреатит, анорексия, диария, запек, стомашно дразнене, сиалоаденит, загуба на апетит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	С неизвестна честота:	интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	С неизвестна честота:	анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза, некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит), кожни лупус еритематодес-подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематодес, фоточувствителни реакции, обрив, уртикария
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	С неизвестна честота:	слабост, мускулен спазъм

<i>Съдови нарушения:</i>	С неизвестна честота:	постурална хипотония
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	С неизвестна честота:	треска
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
<i>Психични нарушения:</i>	С неизвестна честота:	депресия, нарушения на съня
<i>Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</i>	С неизвестна честота:	немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Дозо-зависимите нежелани реакции на хидрохлоротиазид (особено нарушенията на електролитния баланс) може да бъдат увеличени при титрирането на хидрохлоротиазид.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с CoAprovel. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето от приемането и тежестта на симптомите. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Серумните електролити и креатинина трябва да бъдат често проследявани. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и да се предприеме бързо обемно и електролитно заместване.

Най-честите прояви на предозиране с ирбесартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия.

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с недостиг на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на прекомерната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или изявена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на сърдечни гликозиди или някои анти-аритмични лекарствени продукти.

Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа. Степента на отделяне на хидрохлоротиазид с помощта на хемодиализа не е установена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин-II антагонисти, комбинации
АТС код: C09DA04.

Механизъм на действие

CoAprovel комбинация от ангиотензин-II рецепторен антагонист, ирбесартан, и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията от двата компонента притежава адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен, в сравнение с всеки от отделните компоненти, приложен самостоятелно.

Ирбесартан е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II медираните от AT₁ рецептори, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчителните дози при пациенти без съществуващ риск от поява на нарушен електролитен баланс (вж. точки 4.4 и 4.5). Ирбесартан не инхибира ACE (кининаза-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на своето действие.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на реабсорбция на електролитите, като директно увеличават екскретирането на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, засилва секрецията на алдостерон с последващо увеличено отделяне на калий и бикарбонати в урината и намаляване на серумната концентрация на калий. Вероятно чрез блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременно приложение на ирбесартан има тенденция към предотвратяване загубата на калий, свързана с действието на тези диуретици. При хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след 2 часа и максималният ефект обикновено се достига след 4 часа, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Комбинацията от хидрохлоротиазид и ирбесартан предизвиква дозо-зависимо, адитивно понижение на кръвното налягане при прием на терапевтичните дози. Добавянето на 12,5 mg хидрохлоротиазид към 300 mg ирбесартан веднъж дневно при пациенти, които не са се повлияли достатъчно добре от самостоятелното приложение на 300 mg ирбесартан, предизвиква допълнително коригирано спрямо плацебо понижение на диастолното налягане, с най-ниска стойност (24 часа след приема) от 6,1 mm Hg. Комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква общо понижение на систолното и диастолното налягане спрямо плацебо до 13,6/11,5 mm Hg.

Ограничени клинични данни (7 от 22 пациенти) показват, че при пациенти, при които не е постигнат желан контрол при комбинацията 300 mg/12,5 mg, биха могли да се повлияят от комбинацията 300 mg/25 mg. При тези пациенти е наблюдавано значително понижаване на кръвното налягане както на систолното кръвно налягане (SBP), така и на диастолното кръвно налягане (DBP) (съответно 13,3 и 8,3 mm Hg).

Еднократният дневен прием на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква средно понижаване на коригираното спрямо плацебо систолно/диастолно кръвно налягане, с най-ниска стойност (до 24 часа след приема) от 12,9/6,9 mm Hg при пациенти с лека до умерена хипертония. Максималният ефект се достига след 3-6 часа. При амбулаторно проследяване на кръвното налягане, комбинацията от 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид, приета

веднъж дневно, поддържа постоянни стойности на кръвното налягане през 24-часовия период със средно 24-часово понижаване спрямо плацебо на систолното/диастолното налягане от 15,8/10,0 mm Hg. Амбулаторното проследяване е отчело, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от приема на CoAprovel 150 mg/12,5 mg е 100%. Същото съотношение, измерено при посещение в лекарски кабинет с апарат с маншета, е 68% и 76% при употреба съответно на CoAprovel 150 mg/12,5 mg и CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Тези 24-часови ефекти са наблюдавани без прекомерно понижаване на кръвното налягане при максималния ефект и съответстват на безопасно и ефективно понижаване на кръвното налягане при еднократен дневен прием.

При пациенти, които не се повлияват добре само от 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбесартан предизвиква допълнително средно понижаване спрямо плацебо на систолното/диастолното налягане от 11,1/7,2 mm Hg.

Хипотензивният ефект на комбинацията на ирбесартан с хидрохлоротиазид се проявява още след прием на първата доза и е с продължителност 1-2 седмици, като максималният му ефект настъпва след 6-8 седмици. При дългосрочни клинични проучвания за проследяване е било установено, че ефектът на ирбесартан/хидрохлоротиазид се поддържа над 1 година. Въпреки че не са провеждани целенасочени клинични проучвания с CoAprovel по отношение на ребаунд хипертония, такъв ефект не е наблюдаван при приема на ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Ефектът на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид върху заболяемостта и смъртността не е проучван. Епидемиологичните проучвания показват, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания и смърт.

Ефектът на CoAprovel не се определя от възрастта и пола. Подобно на случаи с други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензиновата система, пациенти от черната раса с хипертония имат значително по-малък отговор при монотерапия с ирбесартан. При прилагане на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно) антихипертензивният отговор при чернокожите пациенти се доближава до този при пациентите от бялата раса.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на CoAprovel като начална терапия при тежка хипертония (дефинирана като SeDBP $\geq$ 110 mmHg) са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, активно контролирано, 8-седмично, паралелно групово проучване. Общо 697 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 на ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg и ирбесартан 150 mg и при систематично форсирано титриране (преди да бъде оценен отговора към по-ниската доза) след една седмица, съответно до ирбесартан/хидрохлортиазид 300 mg/25 mg или ирбесартан 300 mg.

58% от пациентите в проучването са от мъжки пол. Средната възраст на пациентите е 52,5 години, 13% са на възраст $\geq$ 65 години и само 2% са на възраст $\geq$ 75 години. Дванадесет процента (12%) от пациентите са диабетици, 34% са с хиперлипидемия а най-честото сърдечно-съдово заболяване е стабилна ангина пекторис при 3,5% от участниците.

Основната цел на това проучване е да се съпостави съотношението на пациентите, при които SeDBP е контролирано (SeDBP < 90 mmHg) през 5-та седмица от лечението. Четиридесет и седем процента (47,2%) от пациентите, лекувани с комбинацията, са достигнали най-ниска стойност SeDBP < 90 mmHg, в сравнение с 33,2% от пациентите на ирбесартан ($p = 0,0005$). Средната изходна стойност на кръвното налягане е приблизително 172/113 mmHg при всяка от групите на лечение и намаляването на SeSBP/SeDBP през петата седмица е 30,8/24,0 mmHg и 21,1/19,3 mmHg съответно за ирбесартан/хидрохлортиазид и ирбесартан ($p < 0,0001$).

Видът и честотата на съобщените нежелани реакции при пациентите, лекувани с комбинацията са подобни на профила на нежеланите реакции при пациентите на монотерапия. Няма съобщения за случаи на синкоп в нито една от групите през 8-седмичния период на лечение. Има съобщения за хипотония като нежелана реакция при 0,6% и 0% от пациентите, и за замаяност при 2,8% и 3,1% от пациентите съответно в групата с комбинирана терапия и групата с монотерапия.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Немеланомен рак на кожата:

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременният прием на хидрохлоротиазид и ирбесартан не влияе върху фармакокинетиката им.

Абсорбция

Ирбесартан и хидрохлоротиазид са перорално активни вещества и за тяхното действие не се изисква биотрансформация. След перорално приложение на CoAprovel абсолютната перорална бионаличност е 60-80% и 50-80%, съответно за ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на CoAprovel. Максимална плазмена концентрация се достига 1,5-2 часа след перорално приложение за ирбесартан и 1-2,5 часа за хидрохлоротиазид.

Разпределение

Свързването на ирбесартан с плазмените протеини е около 96%, като свързването с клетъчните компоненти на кръвта е незначително. Обемът на разпределение на ирбесартан е 53-93 литра. Около 68% от хидрохлоротиазид е свързан с плазмените протеини, а привидният обем на разпределение е 0,83-1,14 l/kg.

Линейност/нелинейност

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия диапазон от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза, превишаваща 600 mg, е наблюдавано по-малко от пропорционално повишаване на абсорбцията; механизмът на това не е известен. Общият телесен и бъбречен клирънс са съответно 157-176 и 3-3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно, е наблюдавано ограничено кумулиране на ирбесартан (< 20%). При едно проучване са наблюдавани малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не е наблюдавана разлика по отношение на елиминационния полуживот и кумулирането на ирбесартан. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан също са малко по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не се променя значително. Не е необходимо коригиране на дозата при хора в старческа възраст. Средният плазмен полуживот на хидрохлоротиазид варира от 5-15 часа.

Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от радиоактивността в плазмата се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкорониди и окисление. Главният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкоронид (около 6%). Проучвания *in vitro* са показали, че ирбесартан се окислява основно от цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензимът CYP3A4 има минимален ефект.

Елиминиране

Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, около 20% от радиоактивния препарат се установява в урината, а останалата част във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а бързо се елиминира чрез бъбреците. Най-малко 61% от пероралната доза се елиминира в непроменен вид за период от 24 часа. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в кърмата.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$, елиминационният полуживот на хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.

Чернодробно увреждане

При пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ирбесартан/хидрохлоротиазид

Резултатите при плъхове и макаци в проучвания с продължителност до 6 месеца показват, че приложението на комбинацията не засилва нито един от съобщените токсични ефекти на отделните компоненти, нито предизвиква нови токсични ефекти. Освен това не са наблюдавани токсикологични синергични ефекти.

Няма доказателства за мутагенен или кластогенен ефект на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид. Карциногенният потенциал на тази комбинация не е оценяван при проучвания с животни.

Ефектите на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид върху фертилитета не са оценявани в проучвания при животни. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове, на които са прилагани ирбесартан и хидрохлоротиазид в комбинация при дози, токсични за майките.

Ирбесартан

В неклинични проучвания за безопасност високи дози ирбесартан водят до понижаване в показателите на червените кръвни клетки. При много високи дози са индуцирани дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин) при плъхове и макаци, които се считат за вторични на хипотензивните ефекти на ирбесартан, водещи до намалена бъбречна перфузия. Освен това ирбесартан е индуцирал хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Тази находка се счита за резултат от фармакологичното действие на ирбесартан с малко клинично значение.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, фертилитета и репродуктивните способности не са били засегнати. Проучвания при животни с ирбесартан показват преходни токсични ефекти (повишена честота на кавитации на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които отшумяват след раждането. При зайци са наблюдавани аборт или ранна резорбция при дози, причиняващи значителни токсични ефекти при майката, включително смъртност. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци. Проучвания при животни показват, че радиоактивно белязан ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на лактиращи плъхове.

Хидрохлоротиазид

При някои експериментални модели има несигурни данни за наблюдаван генотоксичен или карциногенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Колоиден хидратиран силициев диоксид
Прежелатинизирано нишесте
Червен и жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена опаковка с 14 таблетки в блистер от PVC/PVDC/алуминий .
Картонена опаковка с 28 таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.
Картонена опаковка с 56 таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.
Картонена опаковка с 98 таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.
Картонена опаковка с 56 x 1 таблетки в перфорирани еднодозови блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 октомври 1998 г.

Дата на последно подновяване: 01 октомври 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CoAprovel 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (irbesartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 38,5 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетки с цвят на праскова, двойно-изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от едната страна и числото 2875 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Тази фиксирана дозова комбинация е показана при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано от самостоятелното приложение на ирбесартан или хидрохлоротиазид (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

CoAprovel може да се приема веднъж дневно, със или без храна.

Може да се препоръча титриране на дозата с отделните съставки (т.е ирбесартан и хидрохлоротиазид).

Когато е клинично подходящо директното преминаване от монотерапия към фиксираните комбинации може да се има предвид следното:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано със самостоятелното приложение на хидрохлоротиазид или ирбесартан 150 mg;
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол със самостоятелното приложение на ирбесартан 300 mg или CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол с CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Не се препоръчва еднократен дневен прием на дози по-високи от 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид. Когато е необходимо, CoAprovel може да бъде прилаган заедно с друг антихипертензивен лекарствен продукт (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид, CoAprovel не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$). При тази група за предпочитане са бримковите, вместо тиазидните диуретици. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция, чийто креатининов клирънс е $\geq 30 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане

CoAprovel не е показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при приложението на тиазиди при пациенти с увредена чернодробна функция. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата на CoAprovel при хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

CoAprovel не се препоръчва за употреба при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид е производно на сулфонамидите)
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$)
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалцемиа
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза
- Едновременното приложение на CoAprovel с алискирен-съдържащи продукти е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипотония - пациенти с намален вътресъдов обем: CoAprovel рядко води до симптоматична хипотония при хипертензивни пациенти без други рискови фактори за хипотония.

Симптоматична хипотония може да се очаква при пациенти с недостатъчен обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на натрий или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с CoAprovel.

Стеноза на бъбречната артерия - Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни

антагонисти. Въпреки че това не е документирано при CoAprovel, подобен ефект трябва да се очаква.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че CoAprovel се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодически проследяване на серумните нива на калий, креатинина и пикочната киселина. Няма опит с приложението на CoAprovel при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. CoAprovel не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. т. 4.3). Свързана с тиазидните диуретици азотемия може да се появи при пациенти с увредена бъбречна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, чийто креатининов клирънс е ≥ 30 ml/min. Въпреки това, при пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min, но < 60 ml/min), тази фиксирана дозова комбинация трябва да се прилага с повишено внимание.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС): има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1). Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Чернодробно увреждане: тиазидите трябва да се прилагат с внимание при пациентите с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да ускорят появата на чернодробна кома. Няма клиничен опит с CoAprovel при пациенти с чернодробно увреждане.

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Ето защо, не се препоръчва употребата на CoAprovel.

Метаболитни и ендокринни ефекти: лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. Латентният захарен диабет може да стане манифестен по време на лечението с тиазиди. Ирбесартан може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетни средства, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар. Когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата инсулин или на антидиабетните средства (вж. точка 4.5).

Повишение на холестерола и нивата на триглицеридите може да бъде свързано с тиазидната диуретична терапия, въпреки че при доза от 12,5 mg съдържаща се в CoAprovel, е съобщаван минимален ефект или липса на такъв.

При някои пациенти, приемащи тиазиди, може да настъпи хиперурикемия или да се ускори появата на подагра.

Нарушен електролитен баланс: както при всички пациенти на диуретично лечение, е необходимо периодически проследяване на серумните електролити през определен интервал от време.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид може да доведат до нарушение във водно-електролитния баланс (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци на водния или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка и крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и нарушения от страна на стомашно-чревния тракт, като гадене или повръщане.

Въпреки че при употребата на тиазидни диуретици е възможно развитието на хипокалиемия, едновременно лечение с ирбесартан може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациентите с форсирана диуреза, при пациентите с неадекватен перорален прием на електролити и при пациентите на съпътстващо лечение с кортикостероиди или АКТХ. Обратно на това, поради съдържанието на ирбесартан в CoAprovel е възможна появата на хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. При пациентите с повишен риск се препоръчва съответно проследяване на серумния калий. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий съдържащи заместители на солта трябва да се прилагат внимателно по време на лечението с CoAprovel (вж. точка 4.5).

Няма данни, че ирбесартан може да намали или предотврати индуцираната от диуретици хипонатриемия. Недостигът на хлориди обикновено е лек и не изисква лечение. Тиазидите може да понижат екскрецията на калций чрез урината и да доведат до появата на интермитентно и леко повишение на серумния калций при липса на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен преди провеждането на изследвания на функцията на паращитовидните жлези. Тиазидите са показали повишение на екскрецията на магнезия с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Интестинален ангиоедем:

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително CoAprovel (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с CoAprovel трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Литий: комбинирането на литий и CoAprovel не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Анти-допинг тест: хидрохлоротиазид, съдържащ се в този лекарствен продукт може да доведе до положителен аналитичен резултат при анти-допинг тест.

Общи: при пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.5). Както при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да настъпят при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-характерни при пациентите с такава анамнеза.

Има съобщения за екзацербация или активиране на системен лупус еритематозес при употребата на тиазидни диуретици.

Съобщени са случаи на реакции на фоточувствителност при употреба на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се прояви реакция на фоточувствителност, препоръчва се лечението да се прекрати. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, препоръчва се изложените на слънце или на изкуствена UVA светлина области да се защитят.

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с АПРАs. Когато се установи бременност, лечението с АПРАs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Хороидален излив ,остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома: сулфонамидни лекарствени продукти или производни на сулфонамидните лекарства, могат да причинят реакция на идиосинкразия, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Макар че хидрохлоротиазид е сулфонамид, досега са докладвани само изолирани случаи на остра закритоъгълна глаукома с хидрохлоротиазид. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или очна болка, които обикновено се появяват в рамките на няколко часа до седмици от започване на приема. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първичното лечение е възможно най-бързо прекратяване на приема на лекарствения продукт. Може да се обсъди необходимостта от незабавно медицинско или хирургично лечение ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин (вж. точка 4.8).

Помощни вещества:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ).

Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се наблюдават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спряна приемът на CoAprovel и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни средства: антихипертензивният ефект на CoAprovel може да бъде повишен при едновременна употреба на други антихипертензивни средства. Ирбесартан и хидрохлоротиазид (в дози до 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид) са прилагани безопасно заедно с други антихипертензивни средства, включително блокери на калциевите канали и бета-адренергични блокери. Предшестващото лечение с висока доза диуретици може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония при започване на лечението с ирбесартан със или без тиазидни диуретици, освен ако първо не е коригирана хиповолемията (вж. точка 4.4).

Продукти, съдържащи алискирен или АСЕ-инхибитори: данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Освен това, тиазидите понижават бъбречният клирънс на литий така, че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен при CoAprovel. Ето защо, комбинирането на литий и CoAprovel не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Лекарствени продукти, повлияващи калий: понижаваният съдържанието на калий ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на ирбесартан. Освен това, този ефект на хидрохлоротиазид върху серумния калий може да се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий). Обратно на това, въз основа на опита с употребата на други лекарства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарства, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на нивата на серумния калий. Препоръчва се съответно проследяване на серумния калий при пациентите с повишен риск (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий: препоръчва се периодично проследяване на серумния калий при приложението на CoAprovel с лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий (например, сърдечни гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и не-селективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на АСЕ инхибиторите, едновременно приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Репаглинид: ирбесартан има потенциал да инхибира OATP1B1. В клинично проучване се съобщава, че ирбесартан повишава C_{max} и AUC на репаглинид (субстрат на OATP1B1) съответно с 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди репаглинид. В друго проучване не се съобщава за съответно фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на двете лекарства. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лекарство, като и на репаглинид (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкорониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ирбесартан с варфарин, който се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

Допълнителна информация относно взаимодействията на хидрохлоротиазид: при съвместното им приложение, представените по-долу лекарствени продукти може да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Алкохол: може да настъпи потенциране на ортостатична хипотония;

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулини): може да е необходимо коригиране на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4);

Холестирамин и холестиполови смоли: абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли. CoAprovel трябва да се приема поне един час преди или четири часа след приема на такива лекарства.

Кортикостероиди, АКТХ: недостигът на електролити, особено хипокалиемия, може да бъде повишен;

Сърдечни гликозиди: предизвиканата от тиазидите хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства появата на индуцирани от дигиталис сърдечни аритмии (вж. точка 4.4);

Нестероидни противовъзпалителни средства: приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивен ефект на тиазидните диуретици при някои пациенти;

Пресорни амини (напр. норадреналин): ефектът на пресорните амини може да бъде намален, но не в такава степен, че да изключи възможността за тяхната употреба;

Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (напр. тубокурарин): ефектът на недеполяризиращите релаксанти на скелетната мускулатура може да бъде потенциран от хидрохлоротиазид;

Лекарствени продукти за лечение на подагра: може да е необходима промяна на дозата на антиподагрозните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол;

Калциеви соли: тиазидните диуретици може да повишат нивата на серумния калций поради понижена екскреция. Ако трябва да бъдат приложени калциеви добавки или лекарствени продукти, съхраняващи калция (напр. лечение с витамин D), е необходимо проследяване нивата на серумния калций и съответна промяна на дозата на калций;

Карбамазепин: едновременната употреба на карбамазепин и хидрохлоротиазид се свързва с риск от симптоматична хипонатриемия. При едновременна употреба електролитите трябва да бъдат проследявани. Ако е възможно, трябва да се използва друг клас диуретици;

Други взаимодействия: хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде увеличен от тиазидите. Антихолинергичните средства (напр. атропин, бепериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез намаляване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите може да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин. Тиазидите може да понижат бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs)

Употребата на AIIARs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIARs е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIARs. Когато се установи бременност, лечението с AIIARs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIARs по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа в случай, че AIIARs са прилагани през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали AIIARs, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено по време на първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие, употребата на хидрохлоротиазид по време на втория и третия триместър може да наруши фето-плацентарната перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риска от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на болестта.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да бъде приложено друго лечение.

Тъй като CoAprovel съдържа хидрохлоротиазид, той не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. При планиране на бременност, пациентките трябва да преминат на подходящо алтернативно лечение.

Кърмене

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs)

Тъй като не е налична информация относно употребата на CoAprovel по време на кърмене, CoAprovel не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в кърмата. Тиазидите във високи дози, водещи до интензивна диуреза, могат да подтиснат производството на кърма. Не се препоръчва употребата на CoAprovel по време на кърмене. Ако CoAprovel се използва по време на кърмене, дозите трябва да се поддържат възможно най-ниски.

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третираните плъхове и тяхното потомство, до дозови нива, причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните си свойства, не се очаква CoAprovel да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението на хипертония.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ирбесартан/хидрохлоротиазид комбинация

От 898 пациенти с хипертония, които са приемали различни дози ирбесартан/хидрохлоротиазид (от 37,5 mg/6,25 mg до 300 mg/25 mg) в плацебо-контролирани изпитвания, 29,5% от пациентите са изпитали нежелани лекарствени реакции. Най-често съобщаваните нежелани

лекарствени реакции са били замаяност (5,6%), умора (4,9%), гадене/повръщане (1,8%) и нарушено уриниране (1,4%). Освен това, повишаване на урейния азот в кръвта (BUN) (2,3%), креатин киназата (1,7%) и креатинина (1,1%), също са наблюдавани често при изпитванията.

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и при плацебо контролирани изпитвания.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при плацебо-контролирани изпитвания и спонтанни съобщения		
<i>Изследвания:</i>	Чести:	повишаване на урейния азот в кръвта (BUN), креатинина и креатин киназата
	Нечести:	понижение на серумния калий и натрий
<i>Сърдечни нарушения:</i>	Нечести:	синкоп, хипотония, тахикардия, оток
<i>Нарушения на нервната система:</i>	Чести:	замаяност
	Нечести:	замаяност при изправяне
	С неизвестна честота:	главоболие
<i>Нарушения на ухото и лабиринта:</i>	С неизвестна честота:	шум в ушите
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	кашлица
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	Чести:	гадене/повръщане
	Нечести:	диария
	С неизвестна честота:	диспепсия, нарушение на вкуса
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	Чести:	нарушено уриниране
	С неизвестна честота:	увредена бъбречна функция, включително отделни случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	Нечести:	оток на крайниците
	С неизвестна честота:	атралгия, миалгия
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хиперкалиемия
<i>Съдови нарушения:</i>	Нечести:	зачервяване на лицето
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Чести:	умора
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	случаи на реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	Нечести:	жълтеница
	С неизвестна честота:	хепатит, нарушена чернодробна функция
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	Нечести:	сексуална дисфункция, промени в либидото

Допълнителна информация за отделните съставки: в допълнение към изброените по-горе нежелани реакции за комбинирания продукт, други нежелани реакции вече докладвани при една от отделните съставки, може да бъдат потенциални нежелани реакции и при CoAprovel. Таблицы 2 и 3 по-долу представят нежеланите реакции, съобщени при отделните съставки на CoAprovel.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелна употреба на ирбесартан		
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	анемия, тромбоцитопения
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Нечести:	гърдна болка
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	анафилактична реакция, включително анафилактичен шок
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хипогликемия
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Редки:	интестинален ангиоедем

Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелна употреба на хидрохлоротиазид		
<i>Изследвания:</i>	С неизвестна честота:	нарушение на електролитния баланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия, вж. точка 4.4), хиперурикемия, глюкозурия, хипергликемия, повишение на холестерола и триглицеридите
<i>Сърдечни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	сърдечни аритмии
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	апластична анемия, подтискане на костния мозък, неутропения/агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на нервната система:</i>	С неизвестна честота:	вертиго, парестезия, замаяност, безпокойство
<i>Нарушения на очите:</i>	С неизвестна честота:	преходно замъглено виждане, ксантопсия, остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома, хороидален излив
<i>Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения:</i>	Много редки: С неизвестна честота:	остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4) респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	панкреатит, анорексия, диария, запек, стомашно дразнене, сиалoadенит, загуба на апетит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	С неизвестна честота:	интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	С неизвестна честота:	анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза, некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит), кожни лупус еритематодес-подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематодес, фоточувствителни реакции, обрив, уртикария

<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	С неизвестна честота:	слабост, мускулен спазъм
<i>Съдови нарушения:</i>	С неизвестна честота:	постурална хипотония
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	С неизвестна честота:	треска
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
<i>Психични нарушения:</i>	С неизвестна честота:	депресия, нарушения на съня
<i>Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</i>	С неизвестна честота:	немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Дозо-зависимите нежелани реакции на хидрохлоротиазид (особено нарушенията на електролитния баланс) може да бъдат увеличени при титрирането на хидрохлоротиазид.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с CoAprovel. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето от приемането и тежестта на симптомите. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Серумните електролити и креатинина трябва да бъдат често проследявани. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и да се предприеме бързо обемно и електролитно заместване.

Най-честите прояви на предозиране с ирбесартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия.

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с недостиг на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на прекомерната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или изявена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на сърдечни гликозиди или някои анти-аритмични лекарствени продукти.

Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа. Степента на отделяне на хидрохлоротиазид с помощта на хемодиализа не е установена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин-II антагонисти, комбинации
АТС код: C09DA04.

Механизъм на действие

CoAprovel комбинация от ангиотензин-II рецепторен антагонист, ирбесартан, и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията от двата компонента притежава адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен, в сравнение с всеки от отделните компоненти, приложен самостоятелно.

Ирбесартан е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II медираните от AT₁ рецептори, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчителните дози при пациенти без съществуващ риск от поява на нарушен електролитен баланс (вж. точки 4.4 и 4.5). Ирбесартан не инхибира АСЕ (кининаза-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на своето действие.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на реабсорбция на електролитите, като директно увеличават екскретирането на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, засилва секрецията на алдостерон с последващо увеличено отделяне на калий и бикарбонати в урината и намаляване на серумната концентрация на калий. Вероятно чрез блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременното приложение на ирбесартан има тенденция към предотвратяване загубата на калий, свързана с действието на тези диуретици. При хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след 2 часа и максималният ефект обикновено се достига след 4 часа, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Комбинацията от хидрохлоротиазид и ирбесартан предизвиква дозо-зависимо, адитивно понижение на кръвното налягане при прием на терапевтичните дози. Добавянето на 12,5 mg хидрохлоротиазид към 300 mg ирбесартан веднъж дневно при пациенти, които не са се повлияли достатъчно добре от самостоятелното приложение на 300 mg ирбесартан, предизвиква допълнително коригирано спрямо плацебо понижение на диастолното налягане, с най-ниска стойност (24 часа след приема) от 6,1 mm Hg. Комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква общо понижение на систолното и диастолното налягане спрямо плацебо до 13,6/11,5 mm Hg.

Ограничени клинични данни (7 от 22 пациенти) показват, че при пациенти, при които не е постигнат желан контрол при комбинацията 300 mg/12,5 mg, биха могли да се повлияят от комбинацията 300 mg/25 mg. При тези пациенти е наблюдавано значително понижаване на кръвното налягане както на систолното кръвно налягане (SBP), така и на диастолното кръвно налягане (DBP) (съответно 13,3 и 8,3 mm Hg).

Еднократният дневен прием на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква средно понижаване на коригираното спрямо плацебо систолно/диастолно кръвно налягане, с най-ниска стойност (до 24 часа след приема) от 12,9/6,9 mm Hg при пациенти с лека до умерена хипертония. Максималният ефект се достига след 3-6 часа. При амбулаторно проследяване на кръвното налягане, комбинацията от 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид, приета

веднъж дневно, поддържа постоянни стойности на кръвното налягане през 24-часовия период със средно 24-часово понижаване спрямо плацебо на систолното/диастолното налягане от 15,8/10,0 mm Hg. Амбулаторното проследяване е отчело, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от приема на CoAprovel 150 mg/12,5 mg е 100%. Същото съотношение, измерено при посещение в лекарски кабинет с апарат с маншета, е 68% и 76% при употреба съответно на CoAprovel 150 mg/12,5 mg и CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Тези 24-часови ефекти са наблюдавани без прекомерно понижаване на кръвното налягане при максималния ефект и съответстват на безопасно и ефективно понижаване на кръвното налягане при еднократен дневен прием.

При пациенти, които не се повлияват добре само от 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбесартан предизвиква допълнително средно понижаване спрямо плацебо на систолното/диастолното налягане от 11,1/7,2 mm Hg.

Хипотензивният ефект на комбинацията на ирбесартан с хидрохлоротиазид се проявява още след прием на първата доза и е с продължителност 1-2 седмици, като максималният му ефект настъпва след 6-8 седмици. При дългосрочни клинични проучвания за проследяване е било установено, че ефектът на ирбесартан/хидрохлоротиазид се поддържа над 1 година. Въпреки че не са провеждани целенасочени клинични проучвания с CoAprovel по отношение на ребаунд хипертония, такъв ефект не е наблюдаван при приема на ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Ефектът на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид върху заболяемостта и смъртността не е проучван. Епидемиологичните проучвания показват, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания и смърт.

Ефектът на CoAprovel не се определя от възрастта и пола. Подобно на случаи с други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензиновата система, пациенти от черната раса с хипертония имат значително по-малък отговор при монотерапия с ирбесартан. При прилагане на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно) антихипертензивният отговор при чернокожите пациенти се доближава до този при пациентите от бялата раса.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на CoAprovel като начална терапия при тежка хипертония (дефинирана като SeDBP $\geq$ 110 mmHg) са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, активно контролирано, 8-седмично, паралелно групово проучване. Общо 697 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 на ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg и ирбесартан 150 mg и при систематично форсирано титриране (преди да бъде оценен отговора към по-ниската доза) след една седмица, съответно до ирбесартан/хидрохлортиазид 300 mg/25 mg или ирбесартан 300 mg.

58% от пациентите в проучването са от мъжки пол. Средната възраст на пациентите е 52,5 години, 13% са на възраст $\geq$ 65 години и само 2% са на възраст $\geq$ 75 години. Дванадесет процента (12%) от пациентите са диабетици, 34% са с хиперлипидемия а най-честото сърдечно-съдово заболяване е стабилна ангина пекторис при 3,5% от участниците.

Основната цел на това проучване е да се съпостави съотношението на пациентите, при които SeDBP е контролирано (SeDBP < 90 mmHg) през 5-та седмица от лечението. Четиридесет и седем процента (47,2%) от пациентите, лекувани с комбинацията, са достигнали най-ниска стойност SeDBP < 90 mmHg, в сравнение с 33,2% от пациентите на ирбесартан ($p = 0,0005$). Средната изходна стойност на кръвното налягане е приблизително 172/113 mmHg при всяка от групите на лечение и намаляването на SeSBP/SeDBP през петата седмица е 30,8/24,0 mmHg и 21,1/19,3 mmHg съответно за ирбесартан/хидрохлортиазид и ирбесартан ($p < 0,0001$).

Видът и честотата на съобщените нежелани реакции при пациентите, лекувани с комбинацията са подобни на профила на нежеланите реакции при пациентите на монотерапия. Няма съобщения за случаи на синкоп в нито една от групите през 8-седмичния период на лечение. Има съобщения за хипотония като нежелана реакция при 0,6% и 0% от пациентите, и за замаяност при 2,8% и 3,1% от пациентите съответно в групата с комбинирана терапия и групата с монотерапия.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Немеланомен рак на кожата:

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременният прием на хидрохлоротиазид и ирбесартан не влияе върху фармакокинетиката им.

Абсорбция

Ирбесартан и хидрохлоротиазид са перорално активни вещества и за тяхното действие не се изисква биотрансформация. След перорално приложение на CoAprovel абсолютната перорална бионаличност е 60-80% и 50-80%, съответно за ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на CoAprovel.

Максимална плазмена концентрация се достига 1,5-2 часа след перорално приложение за ирбесартан и 1-2,5 часа за хидрохлоротиазид.

Разпределение

Свързването на ирбесартан с плазмените протеини е около 96%, като свързването с клетъчните компоненти на кръвта е незначително. Обемът на разпределение на ирбесартан е 53-93 литра.

Около 68% от хидрохлоротиазид е свързан с плазмените протеини, а привидният обем на разпределение е 0,83-1,14 l/kg.

Линейност/нелинейност

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия диапазон от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза, превишаваща 600 mg, е наблюдавано по-малко от пропорционално повишаване на абсорбцията; механизмът на това не е известен.

Общият телесен и бъбречен клирънс са съответно 157-176 и 3-3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно, е наблюдавано ограничено кумулиране на ирбесартан (< 20%). При едно проучване са наблюдавани малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не е наблюдавана разлика по отношение на елиминационния полуживот и кумулирането на ирбесартан. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан също са малко по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не се променя значително. Не е необходимо коригиране на дозата при хора в старческа възраст. Средният плазмен полуживот на хидрохлоротиазид варира от 5-15 часа.

Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от радиоактивността в плазмата се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкорониди и окисление. Главният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкоронид (около 6%). Проучвания *in vitro* са показали, че ирбесартан се окислява основно от цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензимът CYP3A4 има минимален ефект.

Елиминиране

Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, около 20% от радиоактивния препарат се установява в урината, а останалата част във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а бързо се елиминира чрез бъбреците. Най-малко 61% от пероралната доза се елиминира в непроменен вид за период от 24 часа. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в кърмата.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$, елиминационният полуживот на хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.

Чернодробно увреждане

При пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ирбесартан/хидрохлоротиазид

Резултатите при плъхове и макаци в проучвания с продължителност до 6 месеца показват, че приложението на комбинацията не засилва нито един от съобщените токсични ефекти на отделните компоненти, нито предизвиква нови токсични ефекти. Освен това не са наблюдавани токсикологични синергични ефекти.

Няма доказателства за мутагенен или кластогенен ефект на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид. Карциногенният потенциал на тази комбинация не е оценяван при проучвания с животни.

Ефектите на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид върху фертилитета не са оценявани в проучвания при животни. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове, на които са прилагани ирбесартан и хидрохлоротиазид в комбинация при дози, токсични за майките.

Ирбесартан

В неклинични проучвания за безопасност високи дози ирбесартан водят до понижаване в показателите на червените кръвни клетки. При много високи дози са индуцирани дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин) при плъхове и макаци, които се считат за вторични на хипотензивните ефекти на ирбесартан, водещи до намалена бъбречна перфузия. Освен това ирбесартан е индуцирал хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Тази находка се счита за резултат от фармакологичното действие на ирбесартан с малко клинично значение.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, фертилитета и репродуктивните способности не са били засегнати. Проучвания при животни с ирбесартан показват преходни токсични ефекти (повишена честота на кавитации на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които отшумяват след раждането. При зайци са наблюдавани аборт или ранна резорбция при дози, причиняващи значителни токсични ефекти при майката, включително смъртност. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци. Проучвания при животни показват, че радиоактивно белязан ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на лактиращи плъхове.

Хидрохлоротиазид

При някои експериментални модели има несигурни данни за наблюдаван генотоксичен или карциногенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Хипромелоза

Силиконов диоксид

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Титанов диоксид

Макрогол 3000

Червен и жълт железен оксид

Карнаубски восък

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена опаковка с 14 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Картонена опаковка с 28 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Картонена опаковка с 30 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/Алуминий.

Картонена опаковка с 56 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Картонена опаковка с 84 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Картонена опаковка с 90 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/Алуминий.

Картонена опаковка с 98 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Картонена опаковка с 56 x 1 филмирани таблетки в перфорирани еднодозови блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 октомври 1998 г.
Дата на последно подновяване: 01 октомври 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CoAprovel 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (irbesartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 89,5 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетки с цвят на праскова, двойно-изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от едната страна и числото 2876 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Тази фиксирана дозова комбинация е показана при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано от самостоятелното приложение на ирбесартан или хидрохлоротиазид (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

CoAprovel може да се приема веднъж дневно, със или без храна.

Може да се препоръча титриране на дозата с отделните съставки (т.е ирбесартан и хидрохлоротиазид).

Когато е клинично подходящо директното преминаване от монотерапия към фиксираните комбинации може да се има предвид следното:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано със самостоятелното приложение на хидрохлоротиазид или ирбесартан 150 mg;
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол със самостоятелното приложение на ирбесартан 300 mg или CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол с CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Не се препоръчва еднократен дневен прием на дози по-високи от 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид. Когато е необходимо, CoAprovel може да бъде прилаган заедно с друг антихипертензивен лекарствен продукт (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид, CoAprovel не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$). При тази група за предпочитане са бримковите, вместо тиазидните диуретици. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция, чийто креатининов клирънс е $\geq 30 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане

CoAprovel не е показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при приложението на тиазиди при пациенти с увредена чернодробна функция. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата на CoAprovel при хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

CoAprovel не се препоръчва за употреба при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид е производно на сулфонамидите)
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$)
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалцемиа
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза
- Едновременното приложение на CoAprovel с алискирен-съдържащи продукти е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипотония - пациенти с намален вътресъдов обем: CoAprovel рядко води до симптоматична хипотония при хипертензивни пациенти без други рискови фактори за хипотония.

Симптоматична хипотония може да се очаква при пациенти с недостатъчен обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на натрий или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с CoAprovel.

Стеноза на бъбречната артерия - Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни

антагонисти. Въпреки че това не е документирано при CoAprovel, подобен ефект трябва да се очаква.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че CoAprovel се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодически проследяване на серумните нива на калий, креатинина и пикочната киселина. Няма опит с приложението на CoAprovel при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. CoAprovel не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) (вж. т. 4.3). Свързана с тиазидните диуретици азотемия може да се появи при пациенти с увредена бъбречна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, чийто креатининов клирънс е $\geq 30 \text{ ml/min}$. Въпреки това, при пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min}$, но $< 60 \text{ ml/min}$), тази фиксирана дозова комбинация трябва да се прилага с повишено внимание.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС): има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1). Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия..

Чернодробно увреждане: тиазидите трябва да се прилагат с внимание при пациентите с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да ускорят появата на чернодробна кома. Няма клиничен опит с CoAprovel при пациенти с чернодробно увреждане.

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Ето защо, не се препоръчва употребата на CoAprovel.

Метаболитни и ендокринни ефекти: лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. Латентният захарен диабет може да стане манифестен по време на лечението с тиазиди. Ирбесартан може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетни средства, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар. Когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата инсулин или на антидиабетните средства (вж. точка 4.5).

Повишение на холестерола и нивата на триглицеридите може да бъде свързано с тиазидната диуретична терапия, въпреки че при доза от $12,5 \text{ mg}$ съдържаща се в CoAprovel, е съобщаван минимален ефект или липса на такъв.

При някои пациенти, приемащи тиазиди, може да настъпи хиперурикемия или да се ускори появата на подагра.

Нарушен електролитен баланс: както при всички пациенти на диуретично лечение, е необходимо периодически проследяване на серумните електролити през определен интервал от време.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид може да доведат до нарушение във водно-електролитния баланс (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци на водния или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка и крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и нарушения от страна на стомашно-чревния тракт, като гадене или повръщане.

Въпреки че при употребата на тиазидни диуретици е възможно развитието на хипокалиемия, едновременно лечение с ирбесартан може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациентите с форсирана диуреза, при пациентите с неадекватен перорален прием на електролити и при пациентите на съпътстващо лечение с кортикостероиди или АКТХ. Обратно на това, поради съдържанието на ирбесартан в CoAprovel е възможна появата на хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. При пациентите с повишен риск се препоръчва съответно проследяване на серумния калий. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий съдържащи заместители на солта трябва да се прилагат внимателно по време на лечението с CoAprovel (вж. точка 4.5).

Няма данни, че ирбесартан може да намали или предотврати индуцираната от диуретици хипонатриемия. Недостигът на хлориди обикновено е лек и не изисква лечение. Тиазидите може да понижат екскрецията на калций чрез урината и да доведат до появата на интермитентно и леко повишение на серумния калций при липса на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен преди провеждането на изследвания на функцията на парацитовидните жлези.

Тиазидите са показали повишение на екскрецията на магнезия с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Интестинален ангиоедем:

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително CoAprovel (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с CoAprovel трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Литий: комбинирането на литий и CoAprovel не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Анти-допинг тест: хидрохлоротиазид, съдържащ се в този лекарствен продукт може да доведе до положителен аналитичен резултат при анти-допинг тест.

Общи: при пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.5). Както при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да настъпят при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-характерни при пациентите с такава анамнеза.

Има съобщения за екзацербация или активиране на системен лупус еритематозес при употребата на тиазидни диуретици.

Съобщени са случаи на реакции на фоточувствителност при употреба на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се прояви реакция на фоточувствителност, препоръчва се лечението да се прекрати. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, препоръчва се изложените на слънце или на изкуствена UVA светлина области да се защитят.

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с АПРАs. Когато се установи бременност, лечението с АПРАs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Хороидален излив, остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома: сулфонамидни лекарствени продукти или производни на сулфонамидните лекарства, могат да причинят реакция на идиосинкразия, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Макар че хидрохлоротиазид е сулфонамид, досега са докладвани само изолирани случаи на остра закритоъгълна глаукома с хидрохлоротиазид. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или очна болка, които обикновено се появяват в рамките на няколко часа до седмици от започване на приема. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първичното лечение е възможно най-бързо прекратяване на приема на лекарствения продукт. Може да се обсъди необходимостта от незабавно медицинско или хирургично лечение ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин (вж. точка 4.8).

Помощни вещества:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ).

Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се наблюдават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спряна приемът на CoAprovel и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни средства: антихипертензивният ефект на CoAprovel може да бъде повишен при едновременна употреба на други антихипертензивни средства. Ирбесартан и хидрохлоротиазид (в дози до 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид) са прилагани безопасно заедно с други антихипертензивни средства, включително блокери на калциевите канали и бета-адренергични блокери. Предшестващото лечение с висока доза диуретици може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония при започване на лечението с ирбесартан със или без тиазидни диуретици, освен ако първо не е коригирана хиповолемията (вж. точка 4.4).

Продукти, съдържащи алискирен или АСЕ-инхибитори: данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Освен това, тиазидите понижават бъбречният клирънс на литий така, че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен при CoAprovel. Ето защо, комбинирането на литий и CoAprovel не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Лекарствени продукти, повлияващи калий: понижаваният съдържанието на калий ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на ирбесартан. Освен това, този ефект на хидрохлоротиазид върху серумния калий може да се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий). Обратно на това, въз основа на опита с употребата на други лекарства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарства, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на нивата на серумния калий. Препоръчва се съответно проследяване на серумния калий при пациентите с повишен риск (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий: препоръчва се периодически проследяване на серумния калий при приложението на CoAprovel с лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий (например, сърдечни гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и не-селективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Репаглинид: ирбесартан има потенциал да инхибира OATP1B1. В клинично проучване се съобщава, че ирбесартан повишава C_{max} и AUC на репаглинид (субстрат на OATP1B1) съответно с 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди репаглинид. В друго проучване не се съобщава за съответно фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на двете лекарства. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лекарство, като и на репаглинид (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкорониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, който се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

Допълнителна информация относно взаимодействията на хидрохлоротиазид: при съвместното им приложение, представените по-долу лекарствени продукти може да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Алкохол: може да настъпи потенциране на ортостатична хипотония;

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулини): може да е необходимо коригиране на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4);

Холестирамин и холестиполови смоли: абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли. CoAprovel трябва да се приема поне един час преди или четири часа след приема на такива лекарства.

Кортикостероиди, АКТХ: недостигът на електролити, особено хипокалиемия, може да бъде повишен;

Сърдечни гликозиди: предизвиканата от тиазидите хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства появата на индуцирани от дигиталис сърдечни аритмии (вж. точка 4.4);

Нестероидни противовъзпалителни средства: приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивен ефект на тиазидните диуретици при някои пациенти;

Пресорни амини (напр. норадреналин): ефектът на пресорните амини може да бъде намален, но не в такава степен, че да изключи възможността за тяхната употреба;

Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (напр. тубокурарин): ефектът на недеполяризиращите релаксанти на скелетната мускулатура може да бъде потенциран от хидрохлоротиазид;

Лекарствени продукти за лечение на подагра: може да е необходима промяна на дозата на антиподагрозните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол;

Калциеви соли: тиазидните диуретици може да повишат нивата на серумния калций поради понижена екскреция. Ако трябва да бъдат приложени калциеви добавки или лекарствени продукти, съхраняващи калция (напр. лечение с витамин D), е необходимо проследяване нивата на серумния калций и съответна промяна на дозата на калций;

Карбамазепин: едновременната употреба на карбамазепин и хидрохлоротиазид се свързва с риск от симптоматична хипонатриемия. При едновременна употреба електролитите трябва да бъдат проследявани. Ако е възможно, трябва да се използва друг клас диуретици;

Други взаимодействия: хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде увеличен от тиазидите. Антихолинергичните средства (напр. атропин, бепериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез намаляване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите може да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин. Тиазидите може да понижат бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs)

Употребата на AIIARs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIARs е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIARs. Когато се установи бременност, лечението с AIIARs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIARs по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа в случай, че AIIARs са прилагани през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали AIIARs, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено по време на първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие, употребата на хидрохлоротиазид по време на втория и третия триместър може да наруши фето-плацентарната перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риска от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на болестта.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да бъде приложено друго лечение.

Тъй като CoAprovel съдържа хидрохлоротиазид, той не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. При планиране на бременност, пациентките трябва да преминат на подходящо алтернативно лечение.

Кърмене

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs)

Тъй като не е налична информация относно употребата на CoAprovel по време на кърмене, CoAprovel не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в кърмата. Тиазидите във високи дози, водещи до интензивна диуреза, могат да подтиснат производството на кърма. Не се препоръчва употребата на CoAprovel по време на кърмене. Ако CoAprovel се използва по време на кърмене, дозите трябва да се поддържат възможно най-ниски.

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третираните плъхове и тяхното потомство, до дозови нива, причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните си свойства, не се очаква CoAprovel да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението на хипертония.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ирбесартан/хидрохлоротиазид комбинация

От 898 пациенти с хипертония, които са приемали различни дози ирбесартан/хидрохлортиазид (от 37,5 mg/6,25 mg до 300 mg/25 mg) в плацебо-контролирани изпитвания, 29,5% от пациентите са изпитали нежелани лекарствени реакции. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били замаяност (5,6%), умора (4,9%), гадене/повръщане (1,8%) и нарушено уриниране (1,4%). Освен това, повишаване на урейния азот в кръвта (BUN) (2,3%), креатин киназата (1,7%) и креатинина (1,1%), също са наблюдавани често при изпитванията.

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и при плацебо контролирани изпитвания.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при плацебо-контролирани изпитвания и спонтанни съобщения		
<i>Изследвания:</i>	Чести:	повишаване на урейния азот в кръвта (BUN), креатинина и креатин киназата
	Нечести:	понижение на серумния калий и натрий
<i>Сърдечни нарушения:</i>	Нечести:	синкоп, хипотония, тахикардия, оток
<i>Нарушения на нервната система:</i>	Чести:	замаяност
	Нечести:	замаяност при изправяне
	С неизвестна честота:	главоболие
<i>Нарушения на ухото и лабиринта:</i>	С неизвестна честота:	шум в ушите
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	кашлица
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	Чести:	гадене/повръщане
	Нечести:	диария
	С неизвестна честота:	диспепсия, нарушение на вкуса
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	Чести:	нарушено уриниране
	С неизвестна честота:	увредена бъбречна функция, включително отделни случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	Нечести:	оток на крайниците
	С неизвестна честота:	атралгия, миалгия
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хиперкалиемия
<i>Съдови нарушения:</i>	Нечести:	зачервяване на лицето
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Чести:	умора
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	случаи на реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	Нечести:	жълтеница

	С неизвестна честота:	хепатит, нарушена чернодробна функция
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	Нечести:	сексуална дисфункция, промени в либидото

Допълнителна информация за отделните съставки: в допълнение към изброените по-горе нежелани реакции за комбинирания продукт, други нежелани реакции вече докладвани при една от отделните съставки, може да бъдат потенциални нежелани реакции и при CoAprovel. Таблици 2 и 3 по-долу представят нежеланите реакции, съобщени при отделните съставки на CoAprovel.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелна употреба на ирбесартан		
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	анемия, тромбоцитопения
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Нечести:	гърдна болка
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	анафилактична реакция, включително анафилактичен шок
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хипогликемия
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Редки:	интестинален ангиоедем

Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелна употреба на хидрохлоротиазид		
<i>Изследвания:</i>	С неизвестна честота:	нарушение на електролитния баланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия, вж. точка 4.4), хиперурикемия, глюкозурия, хипергликемия, повишение на холестерола и триглицеридите
<i>Сърдечни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	сърдечни аритмии
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	апластична анемия, подтискане на костния мозък, неутропения/агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на нервната система:</i>	С неизвестна честота:	вертиго, парестезия, замаяност, безпокойство
<i>Нарушения на очите:</i>	С неизвестна честота:	преходно замъглено виждане, ксантопсия, остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома, хороидален излив
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	Много редки:	Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС)
	С неизвестна честота:	респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	панкреатит, анорексия, диария, запек, стомашно дразнене, сиалoadенит, загуба на апетит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	С неизвестна честота:	интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	С неизвестна честота:	анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза, некротизиращ ангиит (васкулит,

		кожен васкулит), кожни лупус еритематодес-подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематодес, фоточувствителни реакции, обрив, уртикария
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	С неизвестна честота:	слабост, мускулен спазъм
<i>Съдови нарушения:</i>	С неизвестна честота:	постурална хипотония
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	С неизвестна честота:	треска
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
<i>Психични нарушения:</i>	С неизвестна честота:	депресия, нарушения на съня
<i>Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</i>	С неизвестна честота:	немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Дозо-зависимите нежелани реакции на хидрохлоротиазид (особено нарушенията на електролитния баланс) може да бъдат увеличени при титрирането на хидрохлоротиазид.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с CoAprovel. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето от приемането и тежестта на симптомите. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Серумните електролити и креатинина трябва да бъдат често проследявани. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и да се предприеме бързо обемно и електролитно заместване.

Най-честите прояви на предозиране с ирбесартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия.

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с недостиг на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на прекомерната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или изявена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на сърдечни гликозиди или някои анти-аритмични лекарствени продукти.

Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа. Степента на отделяне на хидрохлоротиазид с помощта на хемодиализа не е установена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин-II антагонисти, комбинации
АТС код: C09DA04.

Механизъм на действие

CoAprovel комбинация от ангиотензин-II рецепторен антагонист, ирбесартан, и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията от двата компонента притежава адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен, в сравнение с всеки от отделните компоненти, приложен самостоятелно.

Ирбесартан е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II медираните от AT₁ рецептори, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчителните дози при пациенти без съществуващ риск от поява на нарушен електролитен баланс (вж. точки 4.4 и 4.5). Ирбесартан не инхибира ACE (кининаза-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на своето действие.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на реабсорбция на електролитите, като директно увеличават екскретирането на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, засилва секрецията на алдостерон с последващо увеличено отделяне на калий и бикарбонати в урината и намаляване на серумната концентрация на калий. Вероятно чрез блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременно приложение на ирбесартан има тенденция към предотвратяване загубата на калий, свързана с действието на тези диуретици. При хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след 2 часа и максималният ефект обикновено се достига след 4 часа, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Комбинацията от хидрохлоротиазид и ирбесартан предизвиква дозо-зависимо, адитивно понижение на кръвното налягане при прием на терапевтичните дози. Добавянето на 12,5 mg хидрохлоротиазид към 300 mg ирбесартан веднъж дневно при пациенти, които не са се повлияли достатъчно добре от самостоятелното приложение на 300 mg ирбесартан, предизвиква допълнително коригирано спрямо плацебо понижение на диастолното налягане, с най-ниска стойност (24 часа след приема) от 6,1 mm Hg. Комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква общо понижение на систолното и диастолното налягане спрямо плацебо до 13,6/11,5 mm Hg.

Ограничени клинични данни (7 от 22 пациенти) показват, че при пациенти, при които не е постигнат желан контрол при комбинацията 300 mg/12,5 mg, биха могли да се повлияят от комбинацията 300 mg/25 mg. При тези пациенти е наблюдавано значително понижаване на кръвното налягане както на систолното кръвно налягане (SBP), така и на диастолното кръвно налягане (DBP) (съответно 13,3 и 8,3 mm Hg).

Еднократният дневен прием на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква средно понижение на коригираното спрямо плацебо систолно/диастолно кръвно налягане, с най-ниска стойност (до 24 часа след приема) от 12,9/6,9 mm Hg при пациенти с лека до умерена хипертония. Максималният ефект се достига след 3-6 часа. При амбулаторно проследяване на кръвното налягане, комбинацията от 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид, приета веднъж дневно, поддържа постоянни стойности на кръвното налягане през 24-часовия период със средно 24-часово понижение спрямо плацебо на систолното/диастолното налягане от 15,8/10,0 mm Hg. Амбулаторното проследяване е отчело, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от приема на CoAprovel 150 mg/12,5 mg е 100%. Същото съотношение, измерено при посещение в лекарски кабинет с апарат с маншета, е 68% и 76% при употреба съответно на CoAprovel 150 mg/12,5 mg и CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Тези 24-часови ефекти са наблюдавани без прекомерно понижаване на кръвното налягане при максималния ефект и съответстват на безопасно и ефективно понижение на кръвното налягане при еднократен дневен прием.

При пациенти, които не се повлияват добре само от 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбесартан предизвиква допълнително средно понижение спрямо плацебо на систолното/диастолното налягане от 11,1/7,2 mm Hg.

Хипотензивният ефект на комбинацията на ирбесартан с хидрохлоротиазид се проявява още след прием на първата доза и е с продължителност 1-2 седмици, като максималният му ефект настъпва след 6-8 седмици. При дългосрочни клинични проучвания за проследяване е било установено, че ефектът на ирбесартан/хидрохлоротиазид се поддържа над 1 година. Въпреки че не са провеждани целенасочени клинични проучвания с CoAprovel по отношение на ребаунд хипертония, такъв ефект не е наблюдаван при приема на ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Ефектът на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид върху заболяемостта и смъртността не е проучван. Епидемиологичните проучвания показват, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания и смърт.

Ефектът на CoAprovel не се определя от възрастта и пола. Подобно на случаи с други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензиновата система, пациенти от черната раса с хипертония имат значително по-малък отговор при монотерапия с ирбесартан. При прилагане на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно) антихипертензивният отговор при чернокожите пациенти се доближава до този при пациентите от бялата раса.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на CoAprovel като начална терапия при тежка хипертония (дефинирана като SeDBP $\geq$ 110 mmHg) са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, активно контролирано, 8-седмично, паралелно групово проучване. Общо 697 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 на ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg и ирбесартан 150 mg и при систематично форсирано титриране (преди да бъде оценен отговора към по-ниската доза) след една седмица, съответно до ирбесартан/хидрохлортиазид 300 mg/25 mg или ирбесартан 300 mg.

58% от пациентите в проучването са от мъжки пол. Средната възраст на пациентите е 52,5 години, 13% са на възраст $\geq$ 65 години и само 2% са на възраст $\geq$ 75 години. Дванадесет процента (12%) от пациентите са диабетици, 34% са с хиперлипидемия а най-честото сърдечно-съдово заболяване е стабилна ангина пекторис при 3,5% от участниците.

Основната цел на това проучване е да се съпостави съотношението на пациентите, при които SeDBP е контролирано (SeDBP < 90 mmHg) през 5-та седмица от лечението. Четиридесет и седем процента (47,2%) от пациентите, лекувани с комбинацията, са достигнали най-ниска стойност SeDBP < 90 mmHg, в сравнение с 33,2% от пациентите на ирбесартан ($p = 0,0005$).

Средната изходна стойност на кръвното налягане е приблизително 172/113 mmHg при всяка от групите на лечение и намаляването на SeSBP/SeDBP през петата седмица е 30,8/24,0 mmHg и 21,1/19,3 mmHg съответно за ирбесартан/хидрохлортиазид и ирбесартан ($p < 0,0001$).

Видът и честотата на съобщените нежелани реакции при пациентите, лекувани с комбинацията са подобни на профила на нежеланите реакции при пациентите на монотерапия. Няма съобщения за случаи на синкоп в нито една от групите през 8-седмичния период на лечение. Има съобщения за хипотония като нежелана реакция при 0,6% и 0% от пациентите, и за замаяност при 2,8% и 3,1% от пациентите съответно в групата с комбинирана терапия и групата с монотерапия.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Немеланомен рак на кожата:

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулативно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременният прием на хидрохлоротиазид и ирбесартан не влияе върху фармакокинетиката им.

Абсорбция

Ирбесартан и хидрохлоротиазид са перорално активни вещества и за тяхното действие не се изисква биотрансформация. След перорално приложение на CoAprovel абсолютната перорална бионаличност е 60-80% и 50-80%, съответно за ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на CoAprovel.

Максимална плазмена концентрация се достига 1,5-2 часа след перорално приложение за ирбесартан и 1-2,5 часа за хидрохлоротиазид.

Разпределение

Свързването на ирбесартан с плазмените протеини е около 96%, като свързването с клетъчните компоненти на кръвта е незначително. Обемът на разпределение на ирбесартан е 53-93 литра. Около 68% от хидрохлоротиазид е свързан с плазмените протеини, а привидният обем на разпределение е 0,83-1,14 l/kg.

Линейност/нелинейност

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия диапазон от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза, превишаваща 600 mg, е наблюдавано по-малко от пропорционално повишаване на абсорбцията; механизмът на това не е известен. Общият телесен и бъбречен клирънс са съответно 157-176 и 3-3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно, е наблюдавано ограничено кумулиране на ирбесартан (< 20%). При едно проучване са наблюдавани малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не е наблюдавана разлика по отношение на елиминационния полуживот и кумулирането на ирбесартан. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан също са малко по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не се променя значително. Не е необходимо коригиране на дозата при хора в старческа възраст. Средният плазмен полуживот на хидрохлоротиазид варира от 5-15 часа.

Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от радиоактивността в плазмата се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкорониди и окисление. Главният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкоронид (около 6%). Проучвания *in vitro* са показали, че ирбесартан се окислява основно от цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензимът CYP3A4 има минимален ефект. Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците.

Елиминиране

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, около 20% от радиоактивния препарат се установява в урината, а останалата част във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а бързо се елиминира чрез бъбреците. Най-малко 61% от пероралната доза се елиминира в непроменен вид за период от 24 часа. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в кърмата.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$, елиминационният полуживот на хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.

Чернодробно увреждане

При пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ирбесартан/хидрохлоротиазид

Резултатите при плъхове и макаци в проучвания с продължителност до 6 месеца показват, че приложението на комбинацията не засилва нито един от съобщените токсични ефекти на отделните компоненти, нито предизвиква нови токсични ефекти. Освен това не са наблюдавани токсикологични синергични ефекти.

Няма доказателства за мутагенен или кластогенен ефект на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид. Карциногенният потенциал на тази комбинация не е оценяван при проучвания с животни.

Ефектите на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид върху фертилитета не са оценявани в проучвания при животни. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове, на които са прилагани ирбесартан и хидрохлоротиазид в комбинация при дози, токсични за майките.

Ирбесартан

В неклинични проучвания за безопасност високи дози ирбесартан водят до понижаване в показателите на червените кръвни клетки. При много високи дози са индуцирани дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин) при плъхове и макаци, които се считат за вторични на хипотензивните ефекти на ирбесартан, водещи до намалена бъбречна перфузия. Освен това ирбесартан е индуцирал хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Тази находка се счита за резултат от фармакологичното действие на ирбесартан с малко клинично значение.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, фертилитета и репродуктивните способности не са били засегнати. Проучвания при животни с ирбесартан показват преходни токсични ефекти (повишена честота на кавитации на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които отшумяват след раждането. При зайци са наблюдавани аборт или ранна резорбция при дози, причиняващи значителни токсични ефекти при майката, включително смъртност. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци. Проучвания при животни показват, че радиоактивно белязан ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на лактиращи плъхове.

Хидрохлоротиазид

При някои експериментални модели има несигурни данни за наблюдаван генотоксичен или карциногенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Хипромелоза

Силиконов диоксид

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Титанов диоксид

Макрогол 3000

Червен и жълт железен оксид

Карнаубски восък.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена опаковка с 14 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Картонена опаковка с 28 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Картонена опаковка с 30 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/Алуминий.

Картонена опаковка с 56 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Картонена опаковка с 84 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Картонена опаковка с 90 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/Алуминий.

Картонена опаковка с 98 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Картонена опаковка с 56 x 1 филмирани таблетки в перфорирани еднородови блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 октомври 1998 г.
Дата на последно подновяване: 01 октомври 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CoAprovel 300 mg/25 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (irbesartan) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 53,3 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетки с розов цвят, двойно-изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от едната страна и числото 2788 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Тази фиксирана дозова комбинация е показана при възрастни пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано от самостоятелното приложение на ирбесартан или хидрохлоротиазид (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

CoAprovel може да се приема веднъж дневно, със или без храна.

Може да се препоръча титриране на дозата с отделните съставки (т.е ирбесартан и хидрохлоротиазид).

Когато е клинично подходящо директното преминаване от монотерапия към фиксираните комбинации може да се има предвид следното:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано със самостоятелното приложение на хидрохлоротиазид или ирбесартан 150 mg;
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол със самостоятелното приложение на ирбесартан 300 mg или CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg може да се прилага при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол с CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Не се препоръчва еднократен дневен прием на дози по-високи от 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид. Когато е необходимо, CoAprovel може да бъде прилаган заедно с друг антихипертензивен лекарствен продукт (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид, CoAprovel не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$). При тази група за предпочитане са бримковите, вместо тиазидните диуретици. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция, чийто креатининов клирънс е $\geq 30 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане

CoAprovel не е показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при приложението на тиазиди при пациенти с увредена чернодробна функция. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата на CoAprovel при хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

CoAprovel не се препоръчва за употреба при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други производни на сулфонамидите (хидрохлоротиазид е производно на сулфонамидите)
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$)
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалцемиа
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза
- Едновременното приложение на CoAprovel с алискирен-съдържащи продукти е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипотония - пациенти с намален вътресъдов обем: CoAprovel рядко води до симптоматична хипотония при хипертензивни пациенти без други рискови фактори за хипотония.

Симптоматична хипотония може да се очаква при пациенти с недостатъчен обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на натрий или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди започване на лечението с CoAprovel.

Стеноза на бъбречната артерия - Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни

антагонисти. Въпреки че това не е документирано при CoAprovel, подобен ефект трябва да се очаква.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че CoAprovel се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодически проследяване на серумните нива на калий, креатинина и пикочната киселина. Няма опит с приложението на CoAprovel при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. CoAprovel не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) (вж. т. 4.3). Свързана с тиазидните диуретици азотемия може да се появи при пациенти с увредена бъбречна функция. Не е необходима промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, чийто креатининов клирънс е $\geq 30 \text{ ml/min}$. Въпреки това, при пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min}$, но $< 60 \text{ ml/min}$), тази фиксирана дозова комбинация трябва да се прилага с повишено внимание.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС): има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1). Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия..

Чернодробно увреждане: тиазидите трябва да се прилагат с внимание при пациентите с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да ускорят появата на чернодробна кома. Няма клиничен опит с CoAprovel при пациенти с чернодробно увреждане.

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Ето защо, не се препоръчва употребата на CoAprovel.

Метаболитни и ендокринни ефекти: лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. Латентният захарен диабет може да стане манифестен по време на лечението с тиазиди. Ирбесартан може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетни средства, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар. Когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата инсулин или на антидиабетните средства (вж. точка 4.5).

Повишение на холестерола и нивата на триглицеридите може да бъде свързано с тиазидната диуретична терапия, въпреки че при доза от $12,5 \text{ mg}$ съдържаща се в CoAprovel, е съобщаван минимален ефект или липса на такъв.

При някои пациенти, приемащи тиазиди, може да настъпи хиперурикемия или да се ускори появата на подагра.

Нарушен електролитен баланс: както при всички пациенти на диуретично лечение, е необходимо периодически проследяване на серумните електролити през определен интервал от време.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид може да доведат до нарушение във водно-електролитния баланс (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци на водния или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка и крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и нарушения от страна на стомашно-чревния тракт, като гадене или повръщане.

Въпреки че при употребата на тиазидни диуретици е възможно развитието на хипокалиемия, едновременно лечение с ирбесартан може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациентите с форсирана диуреза, при пациентите с неадекватен перорален прием на електролити и при пациентите на съпътстващо лечение с кортикостероиди или АКТХ. Обратно на това, поради съдържанието на ирбесартан в CoAprovel е възможна появата на хиперкалиемия, особено при наличието на бъбречно увреждане и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. При пациентите с повишен риск се препоръчва съответно проследяване на серумния калий. Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий съдържащи заместители на солта трябва да се прилагат внимателно по време на лечението с CoAprovel (вж. точка 4.5).

Няма данни, че ирбесартан може да намали или предотврати индуцираната от диуретици хипонатриемия. Недостигът на хлориди обикновено е лек и не изисква лечение. Тиазидите може да понижат екскрецията на калций чрез урината и да доведат до появата на интермитентно и леко повишение на серумния калций при липса на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен преди провеждането на изследвания на функцията на парацитовидните жлези.

Тиазидите са показали повишение на екскрецията на магнезия с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Интестинален ангиоедем:

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително CoAprovel (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с CoAprovel трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Литий: комбинирането на литий и CoAprovel не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Анти-допинг тест: хидрохлоротиазид, съдържащ се в този лекарствен продукт може да доведе до положителен аналитичен резултат при анти-допинг тест.

Общи: при пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.5). Както при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижение на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да настъпят при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-характерни при пациентите с такава анамнеза.

Има съобщения за екзацербация или активиране на системен лупус еритематозес при употребата на тиазидни диуретици.

Съобщени са случаи на реакции на фоточувствителност при употреба на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се прояви реакция на фоточувствителност, препоръчва се лечението да се прекрати. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, препоръчва се изложените на слънце или на изкуствена UVA светлина области да се защитят.

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с АПРАs. Когато се установи бременност, лечението с АПРАs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Хороидален излив, остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома: сулфонамидни лекарствени продукти или производни на сулфонамидните лекарства, могат да причинят реакция на идиосинক্রазия, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Макар че хидрохлоротиазид е сулфонамид, досега са докладвани само изолирани случаи на остра закритоъгълна глаукома с хидрохлоротиазид. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или очна болка, които обикновено се появяват в рамките на няколко часа до седмици от започване на приема. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първичното лечение е възможно най-бързо прекратяване на приема на лекарствения продукт. Може да се обсъди необходимостта от незабавно медицинско или хирургично лечение ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин (вж. точка 4.8).

Помощни вещества:

CoAprovel 300 mg/25 mg филмирани таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюकोзо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

CoAprovel 300 mg/25 mg филмирани таблетки съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ).

Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата.

Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се наблюдават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спряна приемът на CoAprovel и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни средства: антихипертензивният ефект на CoAprovel може да бъде повишен при едновременна употреба на други антихипертензивни средства. Ирбесартан и хидрохлоротиазид (в дози до 300 mg ирбесартан/25 mg хидрохлоротиазид) са прилагани безопасно заедно с други антихипертензивни средства, включително блокери на калциевите канали и бета-адренергични блокери. Предшестващото лечение с висока доза диуретици може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония при започване на лечението с ирбесартан със или без тиазидни диуретици, освен ако първо не е коригирана хиповолемията (вж. точка 4.4).

Продукти, съдържащи алискирен или АСЕ-инхибитори: данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1)..

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Освен това, тиазидите понижават бъбречният клирънс на литий така, че рискът от литиева токсичност може да бъде повишен при CoAprovel. Ето защо, комбинирането на литий и CoAprovel не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Лекарствени продукти, повлияващи калий: понижаваният съдържанието на калий ефект на хидрохлоротиазид се намалява от калий-съхраняващия ефект на ирбесартан. Освен това, този ефект на хидрохлоротиазид върху серумния калий може да се очаква да бъде потенциран от други лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий). Обратно на това, въз основа на опита с употребата на други лекарства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарства, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин натрий), може да доведе до повишаване на нивата на серумния калий. Препоръчва се съответно проследяване на серумния калий при пациентите с повишен риск (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий: препоръчва се периодично проследяване на серумния калий при приложението на CoAprovel с лекарствени продукти, повлияващи се от нарушението на серумния калий (например, сърдечни гликозиди, антиаритмици).

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и не-селективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на АСЕ инхибиторите, едновременно приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

Репаглинид: ирбесартан има потенциал да инхибира OATP1B1. В клинично проучване се съобщава, че ирбесартан повишава C_{max} и AUC на репаглинид (субстрат на OATP1B1) съответно с 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди репаглинид. В друго проучване не се съобщава за съответно фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на двете лекарства. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лекарство, като и на репаглинид (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкорониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение на ирбесартан с варфарин, който се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

Допълнителна информация относно взаимодействията на хидрохлоротиазид: при съвместното им приложение, представените по-долу лекарствени продукти може да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Алкохол: може да настъпи потенциране на ортостатична хипотония;

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулини): може да е необходимо коригиране на дозата на антидиабетния лекарствен продукт (вж. точка 4.4);

Холестирамин и холестиполови смоли: абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли. CoAprovel трябва да се приема поне един час преди или четири часа след приема на такива лекарства.

Кортикостероиди, АКТХ: недостигът на електролити, особено хипокалиемия, може да бъде повишен;

Сърдечни гликозиди: предизвиканата от тиазидите хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства появата на индуцирани от дигиталис сърдечни аритмии (вж. точка 4.4);

Нестероидни противовъзпалителни средства: приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивен ефект на тиазидните диуретици при някои пациенти;

Пресорни амини (напр. норадреналин): ефектът на пресорните амини може да бъде намален, но не в такава степен, че да изключи възможността за тяхната употреба;

Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (напр. тубокурарин): ефектът на недеполяризиращите релаксанти на скелетната мускулатура може да бъде потенциран от хидрохлоротиазид;

Лекарствени продукти за лечение на подагра: може да е необходима промяна на дозата на антиподагрозните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол;

Калциеви соли: тиазидните диуретици може да повишат нивата на серумния калций поради понижена екскреция. Ако трябва да бъдат приложени калциеви добавки или лекарствени продукти, съхраняващи калция (напр. лечение с витамин D), е необходимо проследяване нивата на серумния калций и съответна промяна на дозата на калций;

Карбамазепин: едновременната употреба на карбамазепин и хидрохлоротиазид се свързва с риск от симптоматична хипонатриемия. При едновременна употреба електролитите трябва да бъдат проследявани. Ако е възможно, трябва да се използва друг клас диуретици;

Други взаимодействия: хипергликемичният ефект на бета-блокери и диазоксид може да бъде увеличен от тиазидите. Антихолинергичните средства (напр. атропин, бепериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез намаляване на стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха. Тиазидите може да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин. Тиазидите може да понижат бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs)

Употребата на AIIARs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIARs е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIARs. Когато се установи бременност, лечението с AIIARs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIARs по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа в случай, че AIIARs са прилагани през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чиито майки са приемали AIIARs, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено по време на първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие, употребата на хидрохлоротиазид по време на втория и третия триместър може да наруши фето-плацентарната перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риска от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на болестта.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да бъде приложено друго лечение.

Тъй като CoAprovel съдържа хидрохлоротиазид, той не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. При планиране на бременност, пациентките трябва да преминат на подходящо алтернативно лечение.

Кърмене

Ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIARs)

Тъй като не е налична информация относно употребата на CoAprovel по време на кърмене, CoAprovel не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в кърмата. Тиазидите във високи дози, водещи до интензивна диуреза, могат да подтиснат производството на кърма. Не се препоръчва употребата на CoAprovel по време на кърмене. Ако CoAprovel се използва по време на кърмене, дозите трябва да се поддържат възможно най-ниски.

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третираните плъхове и тяхното потомство, до дозови нива, причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните си свойства, не се очаква CoAprovel да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението на хипертония.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ирбесартан/хидрохлоротиазид комбинация:

От 898 пациенти с хипертония, които са приемали различни дози ирбесартан/хидрохлоротиазид (от 37,5 mg/6,25 mg до 300 mg/25 mg) в плацебо-контролирани изпитвания, 29,5% от пациентите са изпитали нежелани лекарствени реакции. Най-често съобщаваните нежелани

лекарствени реакции са били замаяност (5,6%), умора (4,9%), гадене/повръщане (1,8%) и нарушено уриниране (1,4%). Освен това, повишаване на урейния азот в кръвта (BUN) (2,3%), креатин киназата (1,7%) и креатинина (1,1%), също са наблюдавани често при изпитванията.

Таблица 1 показва нежеланите реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и при плацебо контролирани изпитвания.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при плацебо-контролирани изпитвания и спонтанни съобщения		
<i>Изследвания:</i>	Чести:	повишаване на урейния азот в кръвта (BUN), креатинина и креатин киназата
	Нечести:	понижение на серумния калий и натрий
<i>Сърдечни нарушения:</i>	Нечести:	синкоп, хипотония, тахикардия, оток
<i>Нарушения на нервната система:</i>	Чести:	замаяност
	Нечести:	замаяност при изправяне
	С неизвестна честота:	главоболие
<i>Нарушения на ухото и лабиринта:</i>	С неизвестна честота:	шум в ушите
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	С неизвестна честота:	кашлица
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	Чести:	гадене/повръщане
	Нечести:	диария
	С неизвестна честота:	диспепсия, нарушение на вкуса
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	Чести:	нарушено уриниране
	С неизвестна честота:	увредена бъбречна функция, включително отделни случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти с риск (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	Нечести:	оток на крайниците
	С неизвестна честота:	атралгия, миалгия
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хиперкалиемия
<i>Съдови нарушения:</i>	Нечести:	зачервяване на лицето
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Чести:	умора
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	случаи на реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	Нечести:	жълтеница
	С неизвестна честота:	хепатит, нарушена чернодробна функция
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:</i>	Нечести:	сексуална дисфункция, промени в либидото

Допълнителна информация за отделните съставки: в допълнение към изброените по-горе нежелани реакции за комбинирания продукт, други нежелани реакции вече докладвани при една от отделните съставки, може да бъдат потенциални нежелани реакции и при CoAprovel. Таблицы 2 и 3 по-долу представят нежеланите реакции, съобщени при отделните съставки на CoAprovel.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелна употреба на **ирбесартан**

<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	анемия, тромбоцитопения
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	Нечести:	гърдна болка
<i>Нарушения на имунната система:</i>	С неизвестна честота:	анафилактична реакция, включително анафилактичен шок
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	С неизвестна честота:	хипогликемия
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Редки:	интестинален ангиоедем

Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени при самостоятелна употреба на **хидрохлоротиазид**

<i>Изследвания:</i>	С неизвестна честота:	нарушение на електролитния баланс (включително хипокалиемия и хипонатриемия, вж. точка 4.4), хиперурикемия, глюкозурия, хипергликемия, повишение на холестерола и триглицеридите
<i>Сърдечни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	сърдечни аритмии
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	С неизвестна честота:	апластична анемия, подтискане на костния мозък, неутропения/агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на нервната система:</i>	С неизвестна честота:	вертиго, парестезия, замаяност, безпокойство
<i>Нарушения на очите:</i>	С неизвестна честота:	преходно замъглено виждане, ксантопсия, остра миопия и вторична остра закритоъгълна глаукома, хороидален излив
<i>Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения:</i>	Много редки: С неизвестна честота:	остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4) респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	панкреатит, анорексия, диария, запек, стомашно дразнене, сиалoadенит, загуба на апетит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	С неизвестна честота:	интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	С неизвестна честота:	анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза, некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит), кожни лупус еритематодес-подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематодес, фоточувствителни реакции, обрив, уртикария

<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	С неизвестна честота:	слабост, мускулен спазъм
<i>Съдови нарушения:</i>	С неизвестна честота:	постурална хипотония
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	С неизвестна честота:	треска
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	С неизвестна честота:	жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
<i>Психични нарушения:</i>	С неизвестна честота:	депресия, нарушения на съня
<i>Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</i>	С неизвестна честота:	немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Дозо-зависимите нежелани реакции на хидрохлоротиазид (особено нарушенията на електролитния баланс) може да бъдат увеличени при титрирането на хидрохлоротиазид.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с CoAprovel. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето от приемането и тежестта на симптомите. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Серумните електролити и креатинина трябва да бъдат често проследявани. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и да се предприеме бързо обемно и електролитно заместване.

Най-честите прояви на предозиране с ирбесартан се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия.

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с недостиг на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на прекомерната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или изявена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на сърдечни гликозиди или някои анти-аритмични лекарствени продукти.

Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа. Степента на отделяне на хидрохлоротиазид с помощта на хемодиализа не е установена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин-II антагонисти, комбинации
АТС код: C09DA04.

Механизъм на действие

CoAprovel комбинация от ангиотензин-II рецепторен антагонист, ирбесартан, и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацията от двата компонента притежава адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен, в сравнение с всеки от отделните компоненти, приложен самостоятелно.

Ирбесартан е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II медираните от AT₁ рецептори, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчителните дози при пациенти без съществуващ риск от поява на нарушен електролитен баланс (вж. точки 4.4 и 4.5). Ирбесартан не инхибира ACE (кининаза-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на своето действие.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Тиазидите влияят върху бъбречните тубулни механизми на реабсорбция на електролитите, като директно увеличават екскретирането на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, засилва секрецията на алдостерон с последващо увеличено отделяне на калий и бикарбонати в урината и намаляване на серумната концентрация на калий. Вероятно чрез блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременно приложение на ирбесартан има тенденция към предотвратяване загубата на калий, свързана с действието на тези диуретици. При хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва след 2 часа и максималният ефект обикновено се достига след 4 часа, а действието продължава приблизително 6-12 часа.

Комбинацията от хидрохлоротиазид и ирбесартан предизвиква дозо-зависимо, адитивно понижение на кръвното налягане при прием на терапевтичните дози. Добавянето на 12,5 mg хидрохлоротиазид към 300 mg ирбесартан веднъж дневно при пациенти, които не са се повлияли достатъчно добре от самостоятелното приложение на 300 mg ирбесартан, предизвиква допълнително коригирано спрямо плацебо понижение на диастолното налягане, с най-ниска стойност (24 часа след приема) от 6,1 mm Hg. Комбинацията от 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква общо понижение на систолното и диастолното налягане спрямо плацебо до 13,6/11,5 mm Hg.

Ограничени клинични данни (7 от 22 пациенти) показват, че при пациенти, при които не е постигнат желан контрол при комбинацията 300 mg/12,5 mg, биха могли да се повлияят от комбинацията 300 mg/25 mg. При тези пациенти е наблюдавано значително понижаване на кръвното налягане както на систолното кръвно налягане (SBP), така и на диастолното кръвно налягане (DBP) (съответно 13,3 и 8,3 mm Hg).

Еднократният дневен прием на 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид предизвиква средно понижаване на коригираното спрямо плацебо систолно/диастолно кръвно налягане, с най-ниска стойност (до 24 часа след приема) от 12,9/6,9 mm Hg при пациенти с лека до умерена хипертония. Максималният ефект се достига след 3-6 часа. При амбулаторно проследяване на кръвното налягане, комбинацията от 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид, приета

веднъж дневно, поддържа постоянни стойности на кръвното налягане през 24-часовия период със средно 24-часово понижаване спрямо плацебо на систолното/диастолното налягане от 15,8/10,0 mm Hg. Амбулаторното проследяване е отчело, че съотношението между най-малкия и най-големия ефект от приема на CoAprovel 150 mg/12,5 mg е 100%. Същото съотношение, измерено при посещение в лекарски кабинет с апарат с маншета, е 68% и 76% при употреба съответно на CoAprovel 150 mg/12,5 mg и CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Тези 24-часови ефекти са наблюдавани без прекомерно понижаване на кръвното налягане при максималния ефект и съответстват на безопасно и ефективно понижаване на кръвното налягане при еднократен дневен прием.

При пациенти, които не се повлияват добре само от 25 mg хидрохлоротиазид, добавянето на ирбесартан предизвиква допълнително средно понижаване спрямо плацебо на систолното/диастолното налягане от 11,1/7,2 mm Hg.

Хипотензивният ефект на комбинацията на ирбесартан с хидрохлоротиазид се проявява още след прием на първата доза и е с продължителност 1-2 седмици, като максималният му ефект настъпва след 6-8 седмици. При дългосрочни клинични проучвания за проследяване е било установено, че ефектът на ирбесартан/хидрохлоротиазид се поддържа над 1 година. Въпреки че не са провеждани целенасочени клинични проучвания с CoAprovel по отношение на ребаунд хипертония, такъв ефект не е наблюдаван при приема на ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Ефектът на комбинацията ирбесартан и хидрохлоротиазид върху заболяемостта и смъртността не е проучван. Епидемиологичните проучвания показват, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания и смърт.

Ефектът на CoAprovel не се определя от възрастта и пола. Подобно на случаи с други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензиновата система, пациенти от черната раса с хипертония имат значително по-малък отговор при монотерапия с ирбесартан. При прилагане на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно) антихипертензивният отговор при чернокожите пациенти се доближава до този при пациентите от бялата раса.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на CoAprovel като начална терапия при тежка хипертония (дефинирана като SeDBP $\geq$ 110 mmHg) са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, активно контролирано, 8-седмично, паралелно групово проучване. Общо 697 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 на ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg и ирбесартан 150 mg и при систематично форсирано титриране (преди да бъде оценен отговора към по-ниската доза) след една седмица, съответно до ирбесартан/хидрохлортиазид 300 mg/25 mg или ирбесартан 300 mg.

58% от пациентите в проучването са от мъжки пол. Средната възраст на пациентите е 52,5 години, 13% са на възраст $\geq$ 65 години и само 2% са на възраст $\geq$ 75 години. Дванадесет процента (12%) от пациентите са диабетици, 34% са с хиперлипидемия а най-честото сърдечно-съдово заболяване е стабилна ангина пекторис при 3,5% от участниците.

Основната цел на това проучване е да се съпостави съотношението на пациентите, при които SeDBP е контролирано (SeDBP < 90 mmHg) през 5-та седмица от лечението. Четиридесет и седем процента (47,2%) от пациентите, лекувани с комбинацията, са достигнали най-ниска стойност SeDBP < 90 mmHg, в сравнение с 33,2% от пациентите на ирбесартан ($p = 0,0005$). Средната изходна стойност на кръвното налягане е приблизително 172/113 mmHg при всяка от групите на лечение и намаляването на SeSBP/SeDBP през петата седмица е 30,8/24,0 mmHg и 21,1/19,3 mmHg съответно за ирбесартан/хидрохлортиазид и ирбесартан ($p < 0,0001$).

Видът и честотата на съобщените нежелани реакции при пациентите, лекувани с комбинацията са подобни на профила на нежеланите реакции при пациентите на монотерапия. Няма съобщения за случаи на синкоп в нито една от групите през 8-седмичния период на лечение. Има съобщения за хипотония като нежелана реакция при 0,6% и 0% от пациентите, и за замаяност при 2,8% и 3,1% от пациентите съответно в групата с комбинирана терапия и групата с монотерапия.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременният прием на хидрохлоротиазид и ирбесартан не влияе върху фармакокинетиката им.

Абсорбция

Ирбесартан и хидрохлоротиазид са перорално активни вещества и за тяхното действие не се изисква биотрансформация. След перорално приложение на CoAprovel абсолютната перорална бионаличност е 60-80% и 50-80%, съответно за ирбесартан и хидрохлоротиазид.

Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на CoAprovel.

Максимална плазмена концентрация се достига 1,5-2 часа след перорално приложение за ирбесартан и 1-2,5 часа за хидрохлоротиазид.

Разпределение

Свързването на ирбесартан с плазмените протеини е около 96%, като свързването с клетъчните компоненти на кръвта е незначително. Обемът на разпределение на ирбесартан е 53-93 литра.

Около 68% от хидрохлоротиазид е свързан с плазмените протеини, а привидният обем на разпределение е 0,83-1,14 l/kg.

Линейност/нелинейност

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия диапазон от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза, превишаваща 600 mg, е наблюдавано по-малко от пропорционално повишаване на абсорбцията; механизмът на това не е известен.

Общият телесен и бъбречен клирънс са съответно 157-176 и 3-3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно, е наблюдавано ограничено кумулиране на ирбесартан (< 20%). При едно проучване са наблюдавани малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не е наблюдавана разлика по отношение на елиминационния полуживот и кумулирането на ирбесартан. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан също са малко по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не се променя значително. Не е необходимо коригиране на дозата при хора в старческа възраст. Средният плазмен полуживот на хидрохлоротиазид варира от 5-15 часа.

Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от радиоактивността в плазмата се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране с глюкорониди и окисление. Главният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкоронид (около 6%). Проучвания *in vitro* са показали, че ирбесартан се окислява основно от цитохром P450 ензим CYP2C9; изоензимът CYP3A4 има минимален ефект.

Елиминиране

Ирбесартан и метаболитите му се елиминират чрез жлъчката и бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, около 20% от радиоактивния препарат се установява в урината, а останалата част във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се екскретира в урината като непроменен ирбесартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а бързо се елиминира чрез бъбреците. Най-малко 61% от пероралната доза се елиминира в непроменен вид за период от 24 часа. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не преминава кръвно-мозъчната бариера и се екскретира в кърмата.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително. Ирбесартан не се отстранява чрез хемодиализа. При пациенти с креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$, елиминационният полуживот на хидрохлоротиазид се удължава до 21 часа.

Чернодробно увреждане

При пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значително. Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ирбесартан/хидрохлоротиазид

Резултатите при плъхове и макаци в проучвания с продължителност до 6 месеца показват, че приложението на комбинацията не засилва нито един от съобщените токсични ефекти на отделните компоненти, нито предизвиква нови токсични ефекти. Освен това не са наблюдавани токсикологични синергични ефекти.

Няма доказателства за мутагенен или кластогенен ефект на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид. Карциногенният потенциал на тази комбинация не е оценяван при проучвания с животни.

Ефектите на комбинацията ирбесартан/хидрохлоротиазид върху фертилитета не са оценявани в проучвания при животни. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове, на които са прилагани ирбесартан и хидрохлоротиазид в комбинация при дози, токсични за майките.

Ирбесартан

В неклинични проучвания за безопасност високи дози ирбесартан водят до понижаване в показателите на червените кръвни клетки. При много високи дози са индуцирани дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишени плазмени концентрации на урея и креатинин) при плъхове и макаци, които се считат за вторични на хипотензивните ефекти на ирбесартан, водещи до намалена бъбречна перфузия. Освен това ирбесартан е индуцирал хиперплазия/хипертрофия на юкстагломерулните клетки. Тази находка се счита за резултат от фармакологичното действие на ирбесартан с малко клинично значение.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, фертилитета и репродуктивните способности не са били засегнати. Проучвания при животни с ирбесартан показват преходни токсични ефекти (повишена честота на кавитации на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които отшумяват след раждането. При зайци са наблюдавани аборт или ранна резорбция при дози, причиняващи значителни токсични ефекти при майката, включително смъртност. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци. Проучвания при животни показват, че радиоактивно белязан ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на лактиращи плъхове.

Хидрохлоротиазид

При някои експериментални модели има несигурни данни за наблюдаван генотоксичен или карциногенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Прежелатинизирано нишесте

Силиконов диоксид

Магнезиев стеарат

Червен и жълт железен оксид

Филмово покритие:

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Титанов диоксид

Макрогол 3350

Червен и черен железен оксид

Карнаубски восък

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена опаковка с 14 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Картонена опаковка с 28 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Картонена опаковка с 30 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/Алуминий.

Картонена опаковка с 56 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Картонена опаковка с 84 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Картонена опаковка с 90 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/Алуминий.

Картонена опаковка с 98 филмирани таблетки в блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Картонена опаковка с 56 x 1 филмирани таблетки в перфорирани еднородови блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 октомври 1998 г.
Дата на последно подновяване: 01 октомври 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

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

SANOFI-AVENTIS, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Испания

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CoAprovel 150 mg/12,5 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа: ирбесартан 150 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
56 таблетки
56 x 1 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CoAprovel 150 mg/12,5 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

14-28-56-98 таблетки:

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

56 x 1 таблетки

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CoAprovel 300 mg/12,5 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа: ирбесартан 300 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
56 таблетки
56 x 1 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CoAprovel 300 mg/12,5 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

14-28-56-98 таблетки:

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

56 x 1 таблетки

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CoAprovel 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа: ирбесартан 150 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CoAprovel 150 mg/12,5 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

14-28-56-84-98 таблетки:

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

30 - 56 x 1 - 90 таблетки

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CoAprovel 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа: ирбесартан 300 mg и хидрохлоротиазид 12,5 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CoAprovel 300 mg/12,5 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

14-28-56-84-98 таблетки:

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

30 - 56 x 1 - 90 таблетки

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CoAprovel 300 mg/25 mg филмирани таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа: ирбесартан 300 mg и хидрохлоротиазид 25 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

CoAprovel 300 mg/25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CoAprovel 300 mg/25 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

14-28-56-84-98 таблетки:

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

30 - 56 x 1 - 90 таблетки

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента
CoAprovel 150 mg/12,5 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид
(irbesartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CoAprovel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете CoAprovel
3. Как да приемате CoAprovel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CoAprovel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява CoAprovel и за какво се използва

CoAprovel е комбинация от две активни вещества, ирбесартан и хидрохлоротиазид. Ирбесартан принадлежи към група лекарства, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е вещество, което се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Ирбесартан предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства (наречени тиазидни диуретици), които причиняват увеличено отделяне на урина, водещо до понижаване на кръвното налягане. Двете активни съставки в CoAprovel действат заедно за понижаване на кръвното налягане повече отколкото, ако се прилагат поотделно.

CoAprovel се използва за лечение на високо кръвно налягане, когато лечението с ирбесартан или с хидрохлоротиазид, приложени самостоятелно, не е довело до адекватен контрол на Вашето кръвно налягане.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CoAprovel

Не приемайте CoAprovel

- ако сте **алергични** към ирбесартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте **алергични** към хидрохлоротиазид или към някои други лекарства, производни на сулфонамидите
- ако **сте бременна след третия месец**. (по-добре е да избягвате CoAprovel и по време на ранна бременност – вижте раздела за бременност)
- ако страдате от **тежко чернодробно или бъбречно заболяване**
- ако имате **трудности при уриниране**
- ако Вашият лекар установи, че имате **постоянно високо ниво на калций или ниско ниво на калий в кръвта**
- ако имате **диабет или нарушена бъбречна функция** и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемете CoAprovel и ако нещо от изброеното се отнася за Вас:

- ако получите **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците** или имате **трансплантиран бъбрек**
- ако имате **проблеми със сърцето**
- ако имате **проблеми с черния дроб**
- ако страдате от **диабет**
- ако при Вас се стигне до **ниски нива на кръвната захар** (симптомите могат да включват изпотяване, слабост, глад, световъртеж, треперене, главоболие, зачервяване или бледност, изтръпване, ускорен сърдечен ритъм), особено ако приемате лечение за диабет
- ако страдате от **лупус еритематозус** (познат също като лупус или SLE)
- ако страдате от **първичен алдостеронизъм** (състояние, свързано с повишено образуване на хормона алдостерон, което води до задържане на натрий и в резултат на това, повишаване на кръвното налягане)
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен
- ако сте имали **рак на кожата или ако развиете неочаквана кожна лезия** по време на лечението. Лечението с хидрохлоротиазид, особено продължителната употреба на високи дози, може да повиши риска от някои видове рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата). Защитете кожата си от излагане на слънце и ултравиолетовите лъчи, докато приемате CoAprovel
- ако сте имали проблеми с дишането или белите дробове (включително възпаление или течност в белите дробове) след прием на хидрохлоротиазид в миналото. Ако получите тежък задух или затруднено дишане след прием на CoAprovel, незабавно потърсете медицинска помощ.

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Говорете с Вашия лекар, ако получите коремна болка, гадене, повръщане или диария след прием на CoAprovel. Вашият лекар ще вземе решение за по-нататъшно лечение. Не спирайте да приемате лекарството CoAprovel самостоятелно.

Вижте също информацията озаглавена “Не приемайте CoAprovel”.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да забременеете). CoAprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздела за бременност).

Трябва да уведомите Вашия лекар също:

- ако сте на **безсолна диета**
- ако имате признаци на **необичайна жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, мускулни болки или крампи, гадене, повръщане, или необичайно ускорен пулс**, което може да се дължи на превишения ефект на хидрохлоротиазид (съдържащ се в CoAprovel)
- ако получите повишена **чувствителност на кожата към слънцето** със симптоми на слънчево изгаряне (като зачервяване, сърбеж, подуване, мехури), които се появяват по-бързо от нормалното
- ако Ви **предстои хирургична намеса (операция) или прилагане на анестетици**
- ако имате **намаляване на зрението или болка в едното или в двете очи**, докато приемате CoAprovel. Това могат да бъдат симптоми на натрупване на течност в съдовия слой на

окото (хороидален излив) или увеличаване на налягането във Вашето око (глаукома) и могат да се появят в рамките на часове до седмица от приема на CoAprovel. Ако не се лекува, това може да доведе до трайна загуба на зрението. Ако по-рано сте имали алергия към пеницилин или сулфонамид, може да сте изложени на по-висок риск от развитие на това усложнение. Вие трябва да преустановите приема на CoAprovel и да потърсите незабавна медицинска помощ.

Хидрохлоротиазидът, съдържащ се в това лекарство, може да причини положителен резултат при анти-допинг тест.

Деца и юноши

CoAprovel не трябва да се прилага при деца и юноши (на възраст под 18 години).

Други лекарства и CoAprovel

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Диуретиците, подобно на хидрохлоротиазид, който се съдържа в CoAprovel, могат да окажат влияние на други лекарства. Лекарствени продукти, съдържащи литий, не трябва да се приемат с CoAprovel без непосредствено наблюдение от Вашия лекар.

Може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки:

Ако приемате АСЕ инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Co-Aprovel” и “Предупреждения и предпазни мерки”).

Може да е необходимо да Ви се направи изследване на кръвта, ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства или други диуретици (таблетки за отводняване)
- някои разхлабителни (лаксативи)
- лекарства за лечение на подагра
- лечебни добавки с витамин D
- лекарства за контрол на сърдечния ритъм
- лекарства за диабет (перорални продукти като репаглинид или инсулини)
- карбамазепин (лекарство за лечение на епилепсия).

Важно е също да съобщите на Вашия лекар, ако приемате други лекарства за понижаване на кръвното налягане, стероиди, лекарства за лечение на рак, болкоуспокоителни или нестероидни противовъзпалителни средства, лекарства за лечение на артрит или колестирамин и колестиполови смоли за намаляване на холестерола в кръвта.

CoAprovel с храна и напитки

CoAprovel може да се приема със или без храна.

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид в CoAprovel, ако пиете алкохол, докато сте на лечение с това лекарство, може да се увеличи чувството на замаяност при изправяне, особено когато ставате от седнало положение.

Бременност кърмене и фертилитет

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да забременеете).

Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на CoAprovel преди да забременеете или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо CoAprovel. CoAprovel не се препоръчва при ранна бременност и не трябва да

се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. CoAprovel не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

CoAprovel не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, консултирайте се с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

CoAprovel съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), посъветвайте се с него, преди да вземете този лекарствен продукт.

CoAprovel съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате CoAprovel

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка

Препоръчителната доза CoAprovel е една или две таблетки дневно. CoAprovel ще Ви бъде предписан от Вашия лекар обикновено, когато предишното лечение не е понижило достатъчно Вашето кръвно налягане. Вашият лекар ще Ви каже как да преминете от предишното лечение към CoAprovel.

Начин на приложение

CoAprovel е за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Вие може да приемете CoAprovel със или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза всеки ден по едно и също време. Важно е да продължите приема на CoAprovel дотогава, докато Вашият лекар не Ви посъветва друго.

Максималният понижаващ кръвното налягане ефект се постига 6-8 седмици след началото на лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза CoAprovel

Ако случайно приемете твърде много таблетки, незабавно потърсете Вашия лекар.

Деца не трябва да приемат CoAprovel

CoAprovel не трябва да се прилага при деца на възраст под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете CoAprovel

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лекарска помощ.

При пациенти приемащи ирбесартан са съобщени редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика.

Ако получите някой от горепосочените симптоми или задух, спрете приема на CoAprovel и незабавно уведомете Вашия лекар.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, е определена с помощта на следната конвенция:

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

Нежеланите реакции, за които се съобщава в клинични проучвания при пациенти, лекувани с CoAprovel, са както следва:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- гадене/повръщане
- нарушено уриниране
- отпадналост
- замаяност (включително при изправяне от легнало или седнало положение)
- кръвните изследвания могат да покажат повишени нива на ензима, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (креатин киназа) или повишени нива на веществата, чрез които се оценява бъбречната функция (уреен азот в кръвта, креатинин).

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- диария
- ниско кръвно налягане
- примаяване
- ускорен пулс
- зачервяване
- подуване
- сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност)
- кръвните изследвания могат да покажат намалени нива на калий и натрий в кръвта Ви.

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нежелани реакции, съобщени след пускането на пазара на CoAprovel

Някои нежелани реакции са съобщени след пускането на CoAprovel на пазара. Нежеланите реакции с неизвестна честота са: главоболие, шум в ушите, кашлица, нарушения във вкуса, нарушено храносмилане, болки в ставите и мускулите, нарушена чернодробна функция и увредена бъбречна функция, повишено ниво на калий в кръвта и алергични реакции като обрив, уртикария, оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото. Нечести случаи на жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите) също са били докладвани.

Както при всяка комбинация от две активни вещества, не може да се изключи появата на нежелани реакции, свързани с всяка една от съставките.

Нежелани реакции, свързани само с ирбесартан

Към гореизброените нежелани реакции се съобщава също за болка в гърдите, тежки алергични реакции (анафилактичен шок), намален брой червени кръвни клетки (анемия – симптомите могат да включват умора, главоболие, недостиг на въздух при физически упражнения, световъртеж, бледност) и понижаване на броя на тромбоцитите (кръвни клетки, необходими за съсирването на кръвта) и ниски нива на кръвната захар.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души): интестинален ангиоедем: подуване на червата, проявяващо се със симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария.

Нежелани реакции, свързани само с хидрохлортиазид

Загуба на апетит; стомашно дразнене; спазми на стомаха; запек; жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите); възпаление на панкреаса, което се характеризира със силна болка в горната част на стомаха, често с гадене и повръщане; нарушение на съня; депресия; замъглено виждане; липса на бели кръвни клетки, което може да доведе до чести инфекции, висока температура; намаляване броя на тромбоцитите (кръвна клетка, крайно необходима за съсирването на кръвта), намаляване броя на червените кръвни клетки (анемия), която се характеризира с уморяемост, главоболие, задух при физическо натоварване, замаяност и бледност; зболяване на бъбреците; белодробни проблеми, включително пневмония или задържане на течности в дробовите; повишена чувствителност на кожата към слънцето; възпаление на кръвоносните съдове; заболяване на кожата, което се характеризира с обелване на кожата по цялото тяло; кожен лупус еритематодес, който се определя като обрив, който може да се появи по лицето, шията и скалпа; алергични реакции; слабост и мускулни спазми; променен сърдечен ритъм; понижено кръвно налягане след промяна в положението на тялото; подуване на слюнчените жлези; висока кръвна захар; захар в урината; повишение на някои кръвни масти; високи нива на пикочната киселина в кръвта, което може да предизвика подагра. **Много редки нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 000 души): Остър респираторен дистрес (признаците включват тежък задух, повишена температура, слабост и обърканост). **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата): рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата), намаляване на зрението или болка в очите поради високо налягане (възможни признаци за натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или остра закритоъгълна глаукома).

Известно е, че с увеличаване дозата на хидрохлортиазид, броят на нежеланите реакции свързани с него може да се увеличи.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате CoAprovel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху блистера след Годен до: Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа CoAprovel

- Активните вещества са: ирбесартан и хидрохлоротиазид. Всяка таблетка CoAprovel 150 mg/12,5 mg съдържа 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, колоиден хидратиран силициев диоксид, прежелатинизирано нишесте, червен и жълт железен оксид (E172). Моля, вижте точка 2 „CoAprovel съдържа лактоза“.

Как изглежда CoAprovel и какво съдържа опаковката

Таблетките CoAprovel 150 mg/12,5 mg са с цвят на праскова, двойно изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от едната страна и числото 2775 гравирано от другата страна.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg таблетки се предлагат в блистерни опаковки от 14, 28, 56 или 98 таблетки. Предлагат се и еднородови блистерни опаковки от 56 x 1 таблетка за болнична употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция за лекарства: <http://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за пациента
CoAprovel 300 mg/12,5 mg таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид
(irbesartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CoAprovel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете CoAprovel
3. Как да приемате CoAprovel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CoAprovel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява CoAprovel и за какво се използва

CoAprovel е комбинация от две активни вещества, ирбесартан и хидрохлоротиазид. Ирбесартан принадлежи към група лекарства, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е вещество, което се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Ирбесартан предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства (наречени тиазидни диуретици), които причиняват увеличено отделяне на урина, водещо до понижаване на кръвното налягане. Двете активни съставки в CoAprovel действат заедно за понижаване на кръвното налягане повече отколкото, ако се прилагат поотделно.

CoAprovel се използва за лечение на високо кръвно налягане, когато лечението с ирбесартан или с хидрохлоротиазид, приложени самостоятелно, не е довело до адекватен контрол на Вашето кръвно налягане.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CoAprovel

Не приемайте CoAprovel

- ако сте **алергични** към ирбесартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте **алергични** към хидрохлоротиазид или към някои други лекарства, производни на сулфонамидите
- ако **сте бременна след третия месец**. (по-добре е да избягвате CoAprovel и по време на ранна бременност – вижте раздела за бременност)
- ако страдате от **тежко чернодробно или бъбречно заболяване**
- ако имате **трудности при уриниране**
- ако Вашият лекар установи, че имате **постоянно високо ниво на калций или ниско ниво на калий в кръвта**
- ако имате **диабет или нарушена бъбречна функция** и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемете CoAprovel и ако нещо от изброеното се отнася за Вас:

- ако получите **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците** или имате **трансплантиран бъбрек**
- ако имате **проблеми със сърцето**
- ако имате **проблеми с черния дроб**
- ако страдате от **диабет**
- ако при Вас се стигне до **ниски нива на кръвната захар** (симптомите могат да включват изпотяване, слабост, глад, световъртеж, треперене, главоболие, зачервяване или бледност, изтръпване, ускорен сърдечен ритъм), особено ако приемате лечение за диабет
- ако страдате от **лупус еритематозус** (познат също като лупус или SLE)
- ако страдате от **първичен алдостеронизъм** (състояние, свързано с повишено образуване на хормона алдостерон, което води до задържане на натрий и в резултат на това, повишаване на кръвното налягане)
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен
- ако сте имали **рак на кожата или ако развиете неочаквана кожна лезия** по време на лечението. Лечението с хидрохлоротиазид, особено продължителната употреба на високи дози, може да повиши риска от някои видове рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата). Защитете кожата си от излагане на слънце и ултравиолетовите лъчи, докато приемате CoAprovel
- ако сте имали проблеми с дишането или белите дробове (включително възпаление или течност в белите дробове) след прием на хидрохлоротиазид в миналото. Ако получите тежък задух или затруднено дишане след прием на CoAprovel, незабавно потърсете медицинска помощ.

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Говорете с Вашия лекар, ако получите коремна болка, гадене, повръщане или диария след прием на CoAprovel. Вашият лекар ще вземе решение за по-нататъшно лечение. Не спирайте да приемате лекарството CoAprovel самостоятелно.

Вижте също информацията озаглавена “Не приемайте CoAprovel”.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да забременеете). CoAprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздела за бременност).

Трябва да уведомите Вашия лекар също:

- ако сте на **безсолна диета**
- ако имате признаци на **необичайна жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, мускулни болки или крампи, гадене, повръщане, или необичайно ускорен пулс**, което може да се дължи на превишения ефект на хидрохлоротиазид (съдържащ се в CoAprovel)
- ако получите повишена **чувствителност на кожата към слънцето** със симптоми на слънчево изгаряне (като зачервяване, сърбеж, подуване, мехури), които се появяват по-бързо от нормалното
- ако Ви **предстои хирургична намеса (операция) или прилагане на анестетици**
- ако имате **намаляване на зрението или болка в едното или в двете очи**, докато приемате CoAprovel. Това могат да бъдат симптоми на натрупване на течност в съдовия слой на

окото (хороидален излив) или увеличаване на налягането във Вашето око (глаукома) и могат да се появят в рамките на часове до седмица от приема на CoAprovel. Ако не се лекува, това може да доведе до трайна загуба на зрението. Ако по-рано сте имали алергия към пеницилин или сулфонамид, може да сте изложени на по-висок риск от развитие на това усложнение. Вие трябва да преустановите приема на CoAprovel и да потърсите незабавна медицинска помощ.

Хидрохлоротиазидът, съдържащ се в това лекарство, може да причини положителен резултат при анти-допинг тест.

Деца и юноши

CoAprovel не трябва да се прилага при деца и юноши (на възраст под 18 години).

Други лекарства и CoAprovel

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Диуретиците, подобно на хидрохлоротиазид, който се съдържа в CoAprovel, могат да окажат влияние на други лекарства. Лекарствени продукти, съдържащи литий, не трябва да се приемат с CoAprovel без непосредствено наблюдение от Вашия лекар.

Може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки:

Ако приемате АСЕ-инхибитор или алискирен (вижте също информацията, озаглавена „Не приемайте Co-Aprovel” и „Предупреждения и предпазни мерки“.

Може да е необходимо да Ви се направи изследване на кръвта, ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства или други диуретици (таблетки за отводняване)
- някои разхлабителни (лаксативи)
- лекарства за лечение на подагра
- лечебни добавки с витамин D
- лекарства за контрол на сърдечния ритъм
- лекарства за диабет (перорални продукти като репаглинид или инсулини)
- карбамазепин (лекарство за лечение на епилепсия).

Важно е също да съобщите на Вашия лекар, ако приемате други лекарства за понижаване на кръвното налягане, стероиди, лекарства за лечение на рак, болкоуспокоителни или нестероидни противовъзпалителни средства, лекарства за лечение на артрит или колестирамин и колестиполови смоли за намаляване на холестерола в кръвта.

CoAprovel с храна и напитки

CoAprovel може да се приема със или без храна.

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид в CoAprovel, ако пиете алкохол, докато сте на лечение с това лекарство, може да се увеличи чувството на замаяност при изправяне, особено когато ставате от седнало положение.

Бременност кърмене и фертилитет

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да забременеете).

Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на CoAprovel преди да забременеете или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо CoAprovel. CoAprovel не се препоръчва при ранна бременност и не трябва да

се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. CoAprovel не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

CoAprovel не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, консултирайте се с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

CoAprovel съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), посъветвайте се с него, преди да вземете този лекарствен продукт.

CoAprovel съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате CoAprovel

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка

Препоръчителната доза CoAprovel е една или две таблетки дневно. CoAprovel ще Ви бъде предписан от Вашия лекар обикновено, когато предишното лечение не е понижило достатъчно Вашето кръвно налягане. Вашият лекар ще Ви каже как да преминете от предишното лечение към CoAprovel.

Начин на приложение

CoAprovel е за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Вие може да приемете CoAprovel със или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза всеки ден по едно и също време. Важно е да продължите приема на CoAprovel дотогава, докато Вашият лекар не Ви посъветва друго.

Максималният понижаващ кръвното налягане ефект се постига 6-8 седмици след началото на лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза CoAprovel

Ако случайно приемете твърде много таблетки, незабавно потърсете Вашия лекар.

Деца не трябва да приемат CoAprovel

CoAprovel не трябва да се прилага при деца на възраст под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете CoAprovel

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лекарска помощ.

При пациенти приемащи ирбесартан са съобщени редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика.

Ако получите някой от горепосочените симптоми или задух, спрете приема на CoAprovel и незабавно уведомете Вашия лекар.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, е определена с помощта на следната конвенция:

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

Нежеланите реакции, за които се съобщава в клинични проучвания при пациенти, лекувани с CoAprovel, са както следва:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- гадене/повръщане
- нарушено уриниране
- отпадналост
- замаяност (включително при изправяне от легнало или седнало положение)
- кръвните изследвания могат да покажат повишени нива на ензима, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (креатин киназа) или повишени нива на веществата, чрез които се оценява бъбречната функция (уреен азот в кръвта, креатинин).

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- диария
- ниско кръвно налягане
- примаяване
- ускорен пулс
- зачервяване
- подуване
- сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност)
- кръвните изследвания могат да покажат намалени нива на калий и натрий в кръвта Ви.

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нежелани реакции, съобщени след пускането на пазара на CoAprovel

Някои нежелани реакции са съобщени след пускането на CoAprovel на пазара. Нежеланите реакции с неизвестна честота са: главоболие, шум в ушите, кашлица, нарушения във вкуса, нарушено храносмилане, болки в ставите и мускулите, нарушена чернодробна функция и увредена бъбречна функция, повишено ниво на калий в кръвта и алергични реакции като обрив, уртикария, оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото. Нечести случаи на жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите) също са били докладвани.

Както при всяка комбинация от две активни вещества, не може да се изключи появата на нежелани реакции, свързани с всяка една от съставките.

Нежелани реакции, свързани само с ирбесартан

Към гореизброените нежелани реакции се съобщава също за болка в гърдите, тежки алергични реакции (анафилактичен шок), намален брой червени кръвни клетки (анемия – симптомите могат да включват умора, главоболие, недостиг на въздух при физически упражнения, световъртеж, бледност) и понижаване на броя на тромбоцитите (кръвни клетки, необходими за съсирването на кръвта) и ниски нива на кръвната захар.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души): интестинален ангиоедем: подуване на червата, проявяващо се със симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария.

Нежелани реакции, свързани само с хидрохлортиазид

Загуба на апетит; стомашно дразнене; спазми на стомаха; запек; жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите); възпаление на панкреаса, което се характеризира със силна болка в горната част на стомаха, често с гадене и повръщане; нарушение на съня; депресия; замъглено виждане; липса на бели кръвни клетки, което може да доведе до чести инфекции, висока температура; намаляване броя на тромбоцитите (кръвна клетка, крайно необходима за съсирването на кръвта), намаляване броя на червените кръвни клетки (анемия), която се характеризира с уморяемост, главоболие, задух при физическо натоварване, замаяност и бледност; зболяване на бъбреците; белодробни проблеми, включително пневмония или задържане на течности в дробовите; повишена чувствителност на кожата към слънцето; възпаление на кръвоносните съдове; заболяване на кожата, което се характеризира с обелване на кожата по цялото тяло; кожен лупус еритематодес, който се определя като обрив, който може да се появи по лицето, шията и скалпа; алергични реакции; слабост и мускулни спазми; променен сърдечен ритъм; понижено кръвно налягане след промяна в положението на тялото; подуване на слюнчените жлези; висока кръвна захар; захар в урината; повишение на някои кръвни масти; високи нива на пикочната киселина в кръвта, което може да предизвика подагра. **Много редки нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 000 души): Остър респираторен дистрес (признаците включват тежък задух, повишена температура, слабост и обърканост). **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата): рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата), намаляване на зрението или болка в очите поради високо налягане (възможни признаци за натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или остра закритоъгълна глаукома).

Известно е, че с увеличаване дозата на хидрохлортиазид, броят на нежеланите реакции свързани с него може да се увеличи.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате CoAprovel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху блистера след Годен до: Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа CoAprovel

- Активните вещества са: ирбесартан и хидрохлоротиазид. Всяка таблетка CoAprovel 300 mg/12,5 mg съдържа 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, колоиден хидратиран силициев диоксид, прежелатинизирано нишесте, червен и жълт железен оксид (E172). Моля, вижте точка 2 „CoAprovel съдържа лактоза“.

Как изглежда CoAprovel и какво съдържа опаковката

Таблетките CoAprovel 300 mg/12,5 mg са с цвят на праскова, двойно изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от едната страна и числото 2776 гравирано от другата страна.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg таблетки се предлагат в блистерни опаковки от 14, 28, 56 или 98 таблетки. Предлагат се и еднородови блистерни опаковки от 56 x 1 таблетка за болнична употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция за лекарства: <http://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за пациента
CoAprovel 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид
(irbesartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CoAprovel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете CoAprovel
3. Как да приемате CoAprovel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CoAprovel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява CoAprovel и за какво се използва

CoAprovel е комбинация от две активни вещества, ирбесартан и хидрохлоротиазид. Ирбесартан принадлежи към група лекарства, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е вещество, което се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Ирбесартан предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства (наречени тиазидни диуретици), които причиняват увеличено отделяне на урина, водещо до понижаване на кръвното налягане. Двете активни съставки в CoAprovel действат заедно за понижаване на кръвното налягане повече отколкото, ако се прилагат поотделно.

CoAprovel се използва за лечение на високо кръвно налягане, когато лечението с ирбесартан или с хидрохлоротиазид, приложени самостоятелно, не е довело до адекватен контрол на Вашето кръвно налягане.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CoAprovel

Не приемайте CoAprovel

- ако сте **алергични** към ирбесартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте **алергични** към хидрохлоротиазид или към някои други лекарства, производни на сулфонамидите
- ако **сте бременна след третия месец**. (по-добре е да избягвате CoAprovel и по време на ранна бременност – вижте раздела за бременност)
- ако страдате от **тежко чернодробно или бъбречно заболяване**
- ако имате **трудности при уриниране**
- ако Вашият лекар установи, че имате **постоянно високо ниво на калций или ниско ниво на калий в кръвта**

- **ако имате диабет или нарушена бъбречна функция** и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемете CoAprovel и ако нещо от изброеното се отнася за Вас:

- ако получите **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците** или имате **трансплантиран бъбрек**
- ако имате **проблеми със сърцето**
- ако имате **проблеми с черния дроб**
- ако страдате от **диабет**
- ако при Вас се стигне до **ниски нива на кръвната захар** (симптомите могат да включват изпотяване, слабост, глад, световъртеж, треперене, главоболие, зачервяване или бледност, изтръпване, ускорен сърдечен ритъм), особено ако приемате лечение за диабет
- ако страдате от **лупус еритематозус** (познат също като лупус или SLE)
- ако страдате от **първичен алдостеронизъм** (състояние, свързано с повишено образуване на хормона алдостерон, което води до задържане на натрий и в резултат на това, повишаване на кръвното налягане)
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен
- ако сте имали **рак на кожата или ако развиете неочаквана кожна лезия** по време на лечението. Лечението с хидрохлоротиазид, особено продължителната употреба на високи дози, може да повиши риска от някои видове рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата). Защитете кожата си от излагане на слънце и ултравиолетовите лъчи, докато приемате CoAprovel
- ако сте имали проблеми с дишането или белите дробове (включително възпаление или течност в белите дробове) след прием на хидрохлоротиазид в миналото. Ако получите тежък задух или затруднено дишане след прием на CoAprovel, незабавно потърсете медицинска помощ.

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Говорете с Вашия лекар, ако получите коремна болка, гадене, повръщане или диария след прием на CoAprovel. Вашият лекар ще вземе решение за по-нататъшно лечение. Не спирайте да приемате лекарството CoAprovel самостоятелно.

Вижте също информацията озаглавена “Не приемайте CoAprovel”.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да забременеете). CoAprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздела за бременност).

Трябва да уведомите Вашия лекар също:

- ако сте на **безсолна диета**
- ако имате признаци на **необичайна жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, мускулни болки или крампи, гадене, повръщане, или необичайно ускорен пулс**, което може да се дължи на превишения ефект на хидрохлоротиазид (съдържащ се в CoAprovel)
- ако получите повишена **чувствителност на кожата към слънцето** със симптоми на слънчево изгаряне (като зачервяване, сърбеж, подуване, мехури), които се появяват по-бързо от нормалното
- ако Ви **предстои хирургична намеса** (операция) или **прилагане на анестетици**

- ако имате **намаляване на зрението или болка в едното или в двете очи**, докато приемате CoAprovel. Това могат да бъдат симптоми на натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или увеличаване на налягането във Вашето око (глаукома) и могат да се появят в рамките на часове до седмица от приема на CoAprovel. Ако не се лекува, това може да доведе до трайна загуба на зрението. Ако по-рано сте имали алергия към пеницилин или сулфонамид, може да сте изложени на по-висок риск от развитие на това усложнение. Вие трябва да преустановите приема на CoAprovel и да потърсите незабавна медицинска помощ.

Хидрохлоротиазидът, съдържащ се в това лекарство, може да причини положителен резултат при анти-допинг тест.

Деца и юноши

CoAprovel не трябва да се прилага при деца и юноши (на възраст под 18 години).

Други лекарства и CoAprovel

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Диуретиците, подобно на хидрохлоротиазид, който се съдържа в CoAprovel, могат да окажат влияние на други лекарства. Лекарствени продукти, съдържащи литий, не трябва да се приемат с CoAprovel без непосредствено наблюдение от Вашия лекар.

Може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки:

Ако приемате АСЕ-инхибитор или алискирен (вижте също информацията, озаглавена „Не приемайте Co-Aprovel” и „Предупреждения и предпазни мерки“).

Може да е необходимо да Ви се направи изследване на кръвта, ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства или други диуретици (таблетки за отводняване)
- някои разхлабителни (лаксативи)
- лекарства за лечение на подагра
- лечебни добавки с витамин D
- лекарства за контрол на сърдечния ритъм
- лекарства за диабет (перорални продукти като репаглинид или инсулини)
- карбамазепин (лекарство за лечение на епилепсия).

Важно е също да съобщите на Вашия лекар, ако приемате други лекарства за понижаване на кръвното налягане, стероиди, лекарства за лечение на рак, болкоуспокоителни или нестероидни противовъзпалителни средства, лекарства за лечение на артрит или колестирамин и колестиполови смоли за намаляване на холестерола в кръвта.

CoAprovel с храна и напитки

CoAprovel може да се приема със или без храна.

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид в CoAprovel, ако пиете алкохол, докато сте на лечение с това лекарство, може да се увеличи чувството на замаяност при изправяне, особено когато ставате от седнало положение.

Бременност кърмене и фертилитет

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да забременеете).

Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на CoAprovel преди да забременеете или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо CoAprovel. CoAprovel не се препоръчва при ранна бременност и не трябва да

се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. CoAprovel не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

CoAprovel не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, консултирайте се с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

CoAprovel съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), посъветвайте се с него, преди да вземете този лекарствен продукт.

CoAprovel съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате CoAprovel

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка

Препоръчителната доза CoAprovel е една или две таблетки дневно. CoAprovel ще Ви бъде предписан от Вашия лекар обикновено, когато предишното лечение не е понижило достатъчно Вашето кръвно налягане. Вашият лекар ще Ви каже как да преминете от предишното лечение към CoAprovel.

Начин на приложение

CoAprovel е за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Вие може да приемете CoAprovel със или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза всеки ден по едно и също време. Важно е да продължите приема на CoAprovel дотогава, докато Вашият лекар не Ви посъветва друго.

Максималният понижаващ кръвното налягане ефект се постига 6-8 седмици след началото на лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза CoAprovel

Ако случайно приемете твърде много таблетки, незабавно потърсете Вашия лекар.

Деца не трябва да приемат CoAprovel

CoAprovel не трябва да се прилага при деца на възраст под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете CoAprovel

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лекарска помощ.

При пациенти приемащи ирбесартан са съобщени редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика.

Ако получите някой от горепосочените симптоми или задух, спрете приема на CoAprovel и незабавно уведомете Вашия лекар.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, е определена с помощта на следната конвенция:

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

Нежеланите реакции, за които се съобщава в клинични проучвания при пациенти, лекувани с CoAprovel, са както следва:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- гадене/повръщане
- нарушено уриниране
- отпадналост
- замаяност (включително при изправяне от легнало или седнало положение)
- кръвните изследвания могат да покажат повишени нива на ензима, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (креатин киназа) или повишени нива на веществата, чрез които се оценява бъбречната функция (уреен азот в кръвта, креатинин).

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- диария
- ниско кръвно налягане
- примаяване
- ускорен пулс
- зачервяване
- подуване
- сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност)
- кръвните изследвания могат да покажат намалени нива на калий и натрий в кръвта Ви.

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нежелани реакции, съобщени след пускането на пазара на CoAprovel

Някои нежелани реакции са съобщени след пускането на CoAprovel на пазара. Нежеланите реакции с неизвестна честота са: главоболие, шум в ушите, кашлица, нарушения във вкуса, нарушено храносмилане, болки в ставите и мускулите, нарушена чернодробна функция и увредена бъбречна функция, повишено ниво на калий в кръвта и алергични реакции като обрив, уртикария, оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото. Нечести случаи на жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите) също са били докладвани.

Както при всяка комбинация от две активни вещества, не може да се изключи появата на нежелани реакции, свързани с всяка една от съставките.

Нежелани реакции, свързани само с ирбесартан

Към гореизброените нежелани реакции се съобщава също за болка в гърдите, тежки алергични реакции (анафилактичен шок), намален брой червени кръвни клетки (анемия – симптомите могат да включват умора, главоболие, недостиг на въздух при физически упражнения, световъртеж, бледност) и понижаване на броя на тромбоцитите (кървни клетки, които са необходими за съсирването на кръвта) и ниски нива на кръвната захар.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души): интестинален ангиоедем: подуване на червата, проявяващо се със симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария.

Нежелани реакции, свързани само с хидрохлортиазид

Загуба на апетит; стомашно дразнене; спазми на стомаха; запек; жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите); възпаление на панкреаса, което се характеризира със силна болка в горната част на стомаха, често с гадене и повръщане; нарушение на съня; депресия; замъглено виждане; липса на бели кръвни клетки, което може да доведе до чести инфекции, висока температура; намаляване броя на тромбоцитите (кръвна клетка, крайно необходима за съсирването на кръвта), намаляване броя на червените кръвни клетки (анемия), която се характеризира с уморяемост, главоболие, задух при физическо натоварване, замаяност и бледност; зболяване на бъбреците; белодробни проблеми, включително пневмония или задържане на течности в дробовите; повишена чувствителност на кожата към слънцето; възпаление на кръвоносните съдове; заболяване на кожата, което се характеризира с обелване на кожата по цялото тяло; кожен лупус еритематозен, който се определя като обрив, който може да се появи по лицето, шията и скалпа; алергични реакции; слабост и мускулни спазми; променен сърдечен ритъм; понижено кръвно налягане след промяна в положението на тялото; подуване на слюнчените жлези; висока кръвна захар; захар в урината; повишение на някои кръвни масти; високи нива на пикочната киселина в кръвта, което може да предизвика подагра. **Много редки нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 000 души): Остър респираторен дистрес (признаците включват тежък задух, повишена температура, слабост и обърканост). **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата): рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата), намаляване на зрението или болка в очите поради високо налягане (възможни признаци за натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или остра закритоъгълна глаукома).

Известно е, че с увеличаване дозата на хидрохлортиазид, броят на нежеланите реакции свързани с него може да се увеличи.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате CoAprovel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху блистера след Годен до: Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа CoAprovel

- Активните вещества са: ирбесартан и хидрохлоротиазид. Всяка филмирана таблетка CoAprovel 150 mg/12,5 mg съдържа 150 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, хипромелоза, силиконов диоксид, магнезиев стеарат, титанов диоксид, макрогол 3000, червен и жълт железен оксид, карнаубски восък. Моля, вижте точка 2 „CoAprovel съдържа лактоза“.

Как изглежда CoAprovel и какво съдържа опаковката

CoAprovel 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки са с цвят на праскова, двойно изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от едната страна и числото 2875 гравирано от другата страна.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg филмирани таблетки се предлагат в блистерни опаковки от 14, 28, 30, 56, 84, 90 или 98 филмирани таблетки. Предлагат се и еднородови блистерни опаковки от 56 x 1 филмирана таблетка за болнична употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Франция

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция за лекарства: <http://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за пациента
CoAprovel 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид
(irbesartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CoAprovel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CoAprovel
3. Как да приемате CoAprovel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CoAprovel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява CoAprovel и за какво се използва

CoAprovel е комбинация от две активни вещества, ирбесартан и хидрохлоротиазид. Ирбесартан принадлежи към група лекарства, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е вещество, което се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Ирбесартан предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства (наречени тиазидни диуретици), които причиняват увеличено отделяне на урина, водещо до понижаване на кръвното налягане. Двете активни съставки в CoAprovel действат заедно за понижаване на кръвното налягане повече отколкото, ако се прилагат поотделно.

CoAprovel се използва за лечение на високо кръвно налягане, когато лечението с ирбесартан или с хидрохлоротиазид, приложени самостоятелно, не е довело до адекватен контрол на Вашето кръвно налягане.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CoAprovel

Не приемайте CoAprovel

- ако сте **алергични** към ирбесартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте **алергични** към хидрохлоротиазид или към някои други лекарства, производни на сулфонамидите
- ако **сте бременна след третия месец**. (по-добре е да избягвате CoAprovel и по време на ранна бременност – вижте раздела за бременност)
- ако страдате от **тежко чернодробно или бъбречно заболяване**
- ако имате **трудности при уриниране**
- ако Вашият лекар установи, че имате **постоянно високо ниво на калций или ниско ниво на калий в кръвта**

- **ако имате диабет или нарушена бъбречна функция** и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемете CoAprovel и ако нещо от изброеното се отнася за Вас:

- ако получите **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците** или имате **трансплантиран бъбрек**
- ако имате **проблеми със сърцето**
- ако имате **проблеми с черния дроб**
- ако страдате от **диабет**
- ако при Вас се стигне до **ниски нива на кръвната захар** (симптомите могат да включват изпотяване, слабост, глад, световъртеж, треперене, главоболие, зачервяване или бледност, изтръпване, ускорен сърдечен ритъм), особено ако приемате лечение за диабет
- ако страдате от **лупус еритематозус** (познат също като лупус или SLE)
- ако страдате от **първичен алдостеронизъм** (състояние, свързано с повишено образуване на хормона алдостерон, което води до задържане на натрий и в резултат на това, повишаване на кръвното налягане)
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен
- ако сте имали **рак на кожата или ако развиете неочаквана кожна лезия** по време на лечението. Лечението с хидрохлоротиазид, особено продължителната употреба на високи дози, може да повиши риска от някои видове рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата). Защитете кожата си от излагане на слънце и ултравиолетовите лъчи, докато приемате CoAprovel
- ако сте имали проблеми с дишането или белите дробове (включително възпаление или течност в белите дробове) след прием на хидрохлоротиазид в миналото. Ако получите тежък задух или затруднено дишане след прием на CoAprovel, незабавно потърсете медицинска помощ.

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Говорете с Вашия лекар, ако получите коремна болка, гадене, повръщане или диария след прием на CoAprovel. Вашият лекар ще вземе решение за по-нататъшно лечение. Не спирайте да приемате лекарството CoAprovel самостоятелно.

Вижте също информацията озаглавена “Не приемайте CoAprovel”.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да забременеете). CoAprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздела за бременност).

Трябва да уведомите Вашия лекар също:

- ако сте на **безсолна диета**
- ако имате признаци на **необичайна жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, мускулни болки или крампи, гадене, повръщане, или необичайно ускорен пулс**, което може да се дължи на превишения ефект на хидрохлоротиазид (съдържащ се в CoAprovel)
- ако получите повишена **чувствителност на кожата към слънцето** със симптоми на слънчево изгаряне (като зачервяване, сърбеж, подуване, мехури), които се появяват по-бързо от нормалното
- ако Ви **предстои хирургична намеса** (операция) или **прилагане на анестетици**

- ако имате **намаляване на зрението или болка в едното или в двете очи**, докато приемате CoAprovel. Това могат да бъдат симптоми на натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или увеличаване на налягането във Вашето око (глаукома) и могат да се появят в рамките на часове до седмица от приема на CoAprovel. Ако не се лекува, това може да доведе до трайна загуба на зрението. Ако по-рано сте имали алергия към пеницилин или сулфонамид, може да сте изложени на по-висок риск от развитие на това усложнение. Вие трябва да преустановите приема на CoAprovel и да потърсите незабавна медицинска помощ.

Хидрохлоротиазидът, съдържащ се в това лекарство, може да причини положителен резултат при анти-допинг тест.

Деца и юноши

CoAprovel не трябва да се прилага при деца и юноши (на възраст под 18 години).

Други лекарства и CoAprovel

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Диуретиците, подобно на хидрохлоротиазид, който се съдържа в CoAprovel, могат да окажат влияние на други лекарства. Лекарствени продукти, съдържащи литий, не трябва да се приемат с CoAprovel без непосредствено наблюдение от Вашия лекар.

Може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки:

Ако приемате ACE- инхибитор или алискирен (вижте също информацията, озаглавена „Не приемайте Co-Aprovel” и „Предупреждения и предпазни мерки“).

Може да е необходимо да Ви се направи изследване на кръвта, ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства или други диуретици (таблетки за отводняване)
- някои разхлабителни (лаксативи)
- лекарства за лечение на подагра
- лечебни добавки с витамин D
- лекарства за контрол на сърдечния ритъм
- лекарства за диабет (перорални продукти като репаглинид или инсулини)
- карбамазепин (лекарство за лечение на епилепсия).

Важно е също да съобщите на Вашия лекар, ако приемате други лекарства за понижаване на кръвното налягане, стероиди, лекарства за лечение на рак, болкоуспокоителни или нестероидни противовъзпалителни средства, лекарства за лечение на артрит или колестирамин и колестиполови смоли за намаляване на холестерола в кръвта.

CoAprovel с храна и напитки

CoAprovel може да се приема със или без храна.

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид в CoAprovel, ако пиете алкохол, докато сте на лечение с това лекарство, може да се увеличи чувството на замаяност при изправяне, особено когато ставате от седнало положение.

Бременност кърмене и фертилитет

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да забременеете).

Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на CoAprovel преди да забременеете или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо CoAprovel. CoAprovel не се препоръчва при ранна бременност и не трябва да

се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. CoAprovel не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

CoAprovel не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, консултирайте се с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

CoAprovel съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), посъветвайте се с него, преди да вземете този лекарствен продукт.

CoAprovel съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате CoAprovel

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка

Препоръчителната доза CoAprovel е една или две таблетки дневно. CoAprovel ще Ви бъде предписан от Вашия лекар обикновено, когато предишното лечение не е понижило достатъчно Вашето кръвно налягане. Вашият лекар ще Ви каже как да преминете от предишното лечение към CoAprovel.

Начин на приложение

CoAprovel е за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Вие може да приемете CoAprovel със или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза всеки ден по едно и също време. Важно е да продължите приема на CoAprovel дотогава, докато Вашият лекар не Ви посъветва друго.

Максималният понижаващ кръвното налягане ефект се постига 6-8 седмици след началото на лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза CoAprovel

Ако случайно приемете твърде много таблетки, незабавно потърсете Вашия лекар.

Деца не трябва да приемат CoAprovel

CoAprovel не трябва да се прилага при деца на възраст под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете CoAprovel

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лекарска помощ.

При пациенти приемащи ирбесартан са съобщени редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика.

Ако получите някой от горепосочените симптоми или задух, спрете приема на CoAprovel и незабавно уведомете Вашия лекар.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, е определена с помощта на следната конвенция:

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

Нежеланите реакции, за които се съобщава в клинични проучвания при пациенти, лекувани с CoAprovel, са както следва:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- гадене/повръщане
- нарушено уриниране
- отпадналост
- замаяност (включително при изправяне от легнало или седнало положение)
- кръвните изследвания могат да покажат повишени нива на ензима, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (креатин киназа) или повишени нива на веществата, чрез които се оценява бъбречната функция (уреен азот в кръвта, креатинин).

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- диария
- ниско кръвно налягане
- примаяване
- ускорен пулс
- зачервяване
- подуване
- сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност)
- кръвните изследвания могат да покажат намалени нива на калий и натрий в кръвта Ви.

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нежелани реакции, съобщени след пускането на пазара на CoAprovel

Някои нежелани реакции са съобщени след пускането на CoAprovel на пазара. Нежеланите реакции с неизвестна честота са: главоболие, шум в ушите, кашлица, нарушения във вкуса, нарушено храносмилане, болки в ставите и мускулите, нарушена чернодробна функция и увредена бъбречна функция, повишено ниво на калий в кръвта и алергични реакции като обрив, уртикария, оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото. Нечести случаи на жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите) също са били докладвани.

Както при всяка комбинация от две активни вещества, не може да се изключи появата на нежелани реакции, свързани с всяка една от съставките.

Нежелани реакции, свързани само с ирбесартан

Към гореизброените нежелани реакции се съобщава също за болка в гърдите, тежки алергични реакции (анафилактичен шок), намален брой червени кръвни клетки (анемия – симптомите могат да включват умора, главоболие, недостиг на въздух при физически упражнения, световъртеж, бледност) и понижаване на броя на тромбоцитите (кръвни клетки, които са необходими за съсирването на кръвта) и ниски нива на кръвната захар.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души): интестинален ангиоедем: подуване на червата, проявяващо се със симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария.

Нежелани реакции, свързани само с хидрохлортиазид

Загуба на апетит; стомашно дразнене; спазми на стомаха; запек; жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите); възпаление на панкреаса, което се характеризира със силна болка в горната част на стомаха, често с гадене и повръщане; нарушение на съня; депресия; замъглено виждане; липса на бели кръвни клетки, което може да доведе до чести инфекции, висока температура; намаляване броя на тромбоцитите (кръвна клетка, крайно необходима за съсирването на кръвта), намаляване броя на червените кръвни клетки (анемия), която се характеризира с уморяемост, главоболие, задух при физическо натоварване, замаяност и бледност; зболяване на бъбреците; белодробни проблеми, включително пневмония или задържане на течности в дробовите; повишена чувствителност на кожата към слънцето; възпаление на кръвоносните съдове; заболяване на кожата, което се характеризира с обелване на кожата по цялото тяло; кожен лупус еритематодес, който се определя като обрив, който може да се появи по лицето, шията и скалпа; алергични реакции; слабост и мускулни спазми; променен сърдечен ритъм; понижено кръвно налягане след промяна в положението на тялото; подуване на слюнчените жлези; висока кръвна захар; захар в урината; повишение на някои кръвни масти; високи нива на пикочната киселина в кръвта, което може да предизвика подагра. **Много редки нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 000 души): Остър респираторен дистрес (признаците включват тежък задух, повишена температура, слабост и обърканост). **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата): рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата), намаляване на зрението или болка в очите поради високо налягане (възможни признаци за натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или остра закритоъгълна глаукома).

Известно е, че с увеличаване дозата на хидрохлортиазид, броят на нежеланите реакции свързани с него може да се увеличи.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате CoAprovel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху блистера след Годен до: Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа CoAprovel

- Активните вещества са: ирбесартан и хидрохлоротиазид. Всяка филмирана таблетка CoAprovel 300 mg/12,5 mg съдържа 300 mg ирбесартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, хипромелоза, силиконов диоксид, магнезиев стеарат, титанов диоксид, макрогол 3000, червен и жълт железен оксид, карнаубски восък. Моля, вижте точка 2 „CoAprovel съдържа лактоза“.

Как изглежда CoAprovel и какво съдържа опаковката

CoAprovel 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки са с цвят на праскова, двойно изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от едната страна и числото 2876 гравирано от другата страна.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg филмирани таблетки се предлагат в блистерни опаковки от 14, 28, 30, 56, 84, 90 или 98 филмирани таблетки. Предлагат се и еднородови блистерни опаковки от 56 x 1 филмирана таблетка за болнична употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Франция

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция за лекарства: <http://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за пациента
CoAprovel 300 mg/25 mg филмирани таблетки
ирбесартан/хидрохлоротиазид
(irbesartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CoAprovel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CoAprovel
3. Как да приемате CoAprovel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CoAprovel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява CoAprovel и за какво се използва

CoAprovel е комбинация от две активни вещества, ирбесартан и хидрохлоротиазид. Ирбесартан принадлежи към група лекарства, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е вещество, което се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Ирбесартан предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Хидрохлоротиазид принадлежи към група лекарства (наречени тиазидни диуретици), които причиняват увеличено отделяне на урина, водещо до понижаване на кръвното налягане. Двете активни съставки в CoAprovel действат заедно за понижаване на кръвното налягане повече отколкото, ако се прилагат поотделно.

CoAprovel се използва за лечение на високо кръвно налягане, когато лечението с ирбесартан или с хидрохлоротиазид, приложени самостоятелно, не е довело до адекватен контрол на Вашето кръвно налягане.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CoAprovel

Не приемайте CoAprovel

- ако сте **алергични** към ирбесартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте **алергични** към хидрохлоротиазид или към някои други лекарства, производни на сулфонамидите
- ако **сте бременна след третия месец**. (по-добре е да избягвате CoAprovel и по време на ранна бременност – вижте раздела за бременност)
- ако страдате от **тежко чернодробно или бъбречно заболяване**
- ако имате **трудности при уриниране**
- ако Вашият лекар установи, че имате **постоянно високо ниво на калций или ниско ниво на калий в кръвта**

- **ако имате диабет или нарушена бъбречна функция** и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемете CoAprovel и ако нещо от изброеното се отнася за Вас:

- ако получите **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците** или имате **трансплантиран бъбрек**
- ако имате **проблеми със сърцето**
- ако имате **проблеми с черния дроб**
- ако страдате от **диабет**
- ако при Вас се стигне до **ниски нива на кръвната захар** (симптомите могат да включват изпотяване, слабост, глад, световъртеж, треперене, главоболие, зачервяване или бледност, изтръпване, ускорен сърдечен ритъм), особено ако приемате лечение за диабет
- ако страдате от **лупус еритематозус** (познат също като лупус или SLE)
- ако страдате от **първичен алдостеронизъм** (състояние, свързано с повишено образуване на хормона алдостерон, което води до задържане на натрий и в резултат на това, повишаване на кръвното налягане)
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен
- ако сте имали **рак на кожата или ако развиете неочаквана кожна лезия** по време на лечението. Лечението с хидрохлоротиазид, особено продължителната употреба на високи дози, може да повиши риска от някои видове рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата). Защитете кожата си от излагане на слънце и ултравиолетовите лъчи, докато приемате CoAprovel
- ако сте имали проблеми с дишането или белите дробове (включително възпаление или течност в белите дробове) след прием на хидрохлоротиазид в миналото. Ако получите тежък задух или затруднено дишане след прием на CoAprovel, незабавно потърсете медицинска помощ.

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Говорете с Вашия лекар, ако получите коремна болка, гадене, повръщане или диария след прием на CoAprovel. Вашият лекар ще вземе решение за по-нататъшно лечение. Не спирайте да приемате лекарството CoAprovel самостоятелно.

Вижте също информацията озаглавена “Не приемайте CoAprovel”.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да забременеете). CoAprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздела за бременност).

Трябва да уведомите Вашия лекар също:

- ако сте на **безсолна диета**
- ако имате признаци на **необичайна жажда, сухота в устата, обща слабост, сънливост, мускулни болки или крампи, гадене, повръщане, или необичайно ускорен пулс**, което може да се дължи на превишения ефект на хидрохлоротиазид (съдържащ се в CoAprovel)
- ако получите повишена **чувствителност на кожата към слънцето** със симптоми на слънчево изгаряне (като зачервяване, сърбеж, подуване, мехури), които се появяват по-бързо от нормалното
- ако Ви **предстои хирургична намеса** (операция) или **прилагане на анестетици**

- ако имате **намаляване на зрението или болка в едното или в двете очи**, докато приемате CoAprovel. Това могат да бъдат симптоми на натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или увеличаване на налягането във Вашето око (глаукома) и могат да се появят в рамките на часове до седмица от приема на CoAprovel. Ако не се лекува, това може да доведе до трайна загуба на зрението. Ако по-рано сте имали алергия към пеницилин или сулфонамид, може да сте изложени на по-висок риск от развитие на това усложнение. Вие трябва да преустановите приема на CoAprovel и да потърсите незабавна медицинска помощ.

Хидрохлоротиазидът, съдържащ се в това лекарство, може да причини положителен резултат при анти-допинг тест.

Деца и юноши

CoAprovel не трябва да се прилага при деца и юноши (на възраст под 18 години).

Други лекарства и CoAprovel

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Диуретиците, подобно на хидрохлоротиазид, който се съдържа в CoAprovel, могат да окажат влияние на други лекарства. Лекарствени продукти, съдържащи литий, не трябва да се приемат с CoAprovel без непосредствено наблюдение от Вашия лекар.

Може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки:

Ако приемате АСЕ-инхибитор или алискирен (вижте също информацията, озаглавена „Не приемайте Co-Aprovel“ и „Предупреждения и предпазни мерки“).

Може да е необходимо да Ви се направи изследване на кръвта, ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства или други диуретици (таблетки за отводняване)
- някои разхлабителни (лаксативи)
- лекарства за лечение на подагра
- лечебни добавки с витамин D
- лекарства за контрол на сърдечния ритъм
- лекарства за диабет (перорални продукти като репаглинид или инсулини)
- карбамазепин (лекарство за лечение на епилепсия).

Важно е също да съобщите на Вашия лекар, ако приемате други лекарства за понижаване на кръвното налягане, стероиди, лекарства за лечение на рак, болкоуспокоителни или нестероидни противовъзпалителни средства, лекарства за лечение на артрит или колестирамин и колестиполови смоли за намаляване на холестерола в кръвта.

CoAprovel с храна и напитки

CoAprovel може да се приема със или без храна.

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид в CoAprovel, ако пиете алкохол, докато сте на лечение с това лекарство, може да се увеличи чувството на замаяност при изправяне, особено когато ставате от седнало положение.

Бременност кърмене и фертилитет

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да забременеете).

Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на CoAprovel преди да забременеете или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо CoAprovel. CoAprovel не се препоръчва при ранна бременност и не трябва да

се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. CoAprovel не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

CoAprovel не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, консултирайте се с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

CoAprovel съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), посъветвайте се с него, преди да вземете този лекарствен продукт.

CoAprovel съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате CoAprovel

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка

Препоръчителната доза CoAprovel е една или две таблетки дневно. CoAprovel ще Ви бъде предписан от Вашия лекар обикновено, когато предишното лечение не е понижило достатъчно Вашето кръвно налягане. Вашият лекар ще Ви каже как да преминете от предишното лечение към CoAprovel.

Начин на приложение

CoAprovel е за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Вие може да приемете CoAprovel със или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза всеки ден по едно и също време. Важно е да продължите приема на CoAprovel дотогава, докато Вашият лекар не Ви посъветва друго.

Максималният понижаващ кръвното налягане ефект се постига 6-8 седмици след началото на лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза CoAprovel

Ако случайно приемете твърде много таблетки, незабавно потърсете Вашия лекар.

Деца не трябва да приемат CoAprovel

CoAprovel не трябва да се прилага при деца на възраст под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете CoAprovel

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лекарска помощ.

При пациенти приемащи ирбесартан са съобщени редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика.

Ако получите някой от горепосочените симптоми или задух, спрете приема на CoAprovel и незабавно уведомете Вашия лекар.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, е определена с помощта на следната конвенция:

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

Нежеланите реакции, за които се съобщава в клинични проучвания при пациенти, лекувани с CoAprovel, са както следва:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- гадене/повръщане
- нарушено уриниране
- отпадналост
- замаяност (включително при изправяне от легнало или седнало положение)
- кръвните изследвания могат да покажат повишени нива на ензима, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (креатин киназа) или повишени нива на веществата, чрез които се оценява бъбречната функция (уреен азот в кръвта, креатинин).

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- диария
- ниско кръвно налягане
- примаяване
- ускорен пулс
- зачервяване
- подуване
- сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност)
- кръвните изследвания могат да покажат намалени нива на калий и натрий в кръвта Ви.

Ако някоя от тези нежелани реакции ви причинява проблеми, обсъдете го с Вашия лекар.

Нежелани реакции, съобщени след пускането на пазара на CoAprovel

Някои нежелани реакции са съобщени след пускането на CoAprovel на пазара. Нежеланите реакции с неизвестна честота са: главоболие, шум в ушите, кашлица, нарушения във вкуса, нарушено храносмилане, болки в ставите и мускулите, нарушена чернодробна функция и увредена бъбречна функция, повишено ниво на калий в кръвта и алергични реакции като обрив, уртикария, оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото. Нечести случаи на жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите) също са били докладвани.

Както при всяка комбинация от две активни вещества, не може да се изключи появата на нежелани реакции, свързани с всяка една от съставките.

Нежелани реакции, свързани само с ирбесартан

Към гореизброените нежелани реакции се съобщава също за болка в гърдите, тежки алергични реакции (анафилактичен шок), намален брой червени кръвни клетки (анемия – симптомите могат да включват умора, главоболие, недостиг на въздух при физически упражнения, световъртеж, бледност) и понижаване на броя на тромбоцитите (кръвни клетки, които са необходими за съсирването на кръвта) и ниски нива на кръвната захар.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души): интестинален ангиоедем: подуване на червата, проявяващо се със симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария.

Нежелани реакции, свързани само с хидрохлортиазид

Загуба на апетит; стомашно дразнене; спазми на стомаха; запек; жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите); възпаление на панкреаса, което се характеризира със силна болка в горната част на стомаха, често с гадене и повръщане; нарушение на съня; депресия; замъглено виждане; липса на бели кръвни клетки, което може да доведе до чести инфекции, висока температура; намаляване броя на тромбоцитите (кръвна клетка, крайно необходима за съсирването на кръвта), намаляване броя на червените кръвни клетки (анемия), която се характеризира с уморяемост, главоболие, задух при физическо натоварване, замаяност и бледност; зболяване на бъбреците; белодробни проблеми, включително пневмония или задържане на течности в дробовите; повишена чувствителност на кожата към слънцето; възпаление на кръвоносните съдове; заболяване на кожата, което се характеризира с обелване на кожата по цялото тяло; кожен лупус еритематодес, който се определя като обрив, който може да се появи по лицето, шията и скалпа; алергични реакции; слабост и мускулни спазми; променен сърдечен ритъм; понижено кръвно налягане след промяна в положението на тялото; подуване на слюнчените жлези; висока кръвна захар; захар в урината; повишение на някои кръвни масти; високи нива на пикочната киселина в кръвта, което може да предизвика подагра. **Много редки нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 000 души): Остър респираторен дистрес (признаците включват тежък задух, повишена температура, слабост и обърканост). **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата): рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата), намаляване на зрението или болка в очите поради високо налягане (възможни признаци за натрупване на течност в съдовия слой на окото (хороидален излив) или остра закритоъгълна глаукома).

Известно е, че с увеличаване дозата на хидрохлортиазид, броят на нежеланите реакции свързани с него може да се увеличи.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате CoAprovel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху блистера след Годен до: Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа CoAprovel

- Активните вещества са: ирбесартан и хидрохлоротиазид. Всяка филмирана таблетка CoAprovel 300 mg/25 mg съдържа 300 mg ирбесартан и 25 mg хидрохлоротиазид.
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, хипромелоза, силиконов диоксид, магнезиев стеарат, титанов диоксид, макрогол 3350, червен, жълт и черен железен оксид, прежелатинизирано нишесте, карнаубски восък. Моля, вижте точка 2 „CoAprovel съдържа лактоза“.

Как изглежда CoAprovel и какво съдържа опаковката

CoAprovel 300 mg/25 mg филмирани таблетки са с розов цвят, двойно изпъкнали, с овална форма, с гравирано сърце от едната страна и числото 2788 гравирано от другата страна.

CoAprovel 300 mg/25 mg филмирани таблетки се предлагат в блистерни опаковки от 14, 28, 30, 56, 84, 90 или 98 филмирани таблетки. Предлагат се и еднодозови блистерни опаковки от 56 x 1 филмирана таблетка за болнична употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция за лекарства: <http://www.ema.europa.eu/>