

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 26,65 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Tableta broskvové barvy, bikonvexní, oválná, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2775 na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčení esenciální hypertenze.

Tato fixní dávková kombinace je určena pro dospělé pacienty, u nichž nelze adekvátní úpravy krevního tlaku dosáhnout irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem podanými samostatně (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

CoAprovel se užívá jednou denně, spolu s jídlem nebo bez jídla.

Dávku je možno titrovat pomocí jednotlivých složek (tj. irbesartanu a hydrochlorothiazidu).

Tam, kde je to z klinického hlediska vhodné, lze zvážit i přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním samotného hydrochlorothiazidu nebo irbesartanu v dávce 150 mg;
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním 300 mg irbesartanu nebo přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním přípravku CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Vyšší dávky než 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu jednou denně se nedoporučují.

Je-li to nutné, lze CoAprovel podávat v kombinaci s dalším antihypertenzním léčivým přípravkem (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k obsahu hydrochlorothiazidu se CoAprovel nedoporučuje u pacientů s těžkou renální dysfunkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min). U těchto pacientů se dává přednost kličkovým diuretikům před thiazidy. U pacientů s poruchou funkce ledvin, u nichž je clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, není úprava dávkování nutná (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater

CoAprovel není vhodný pro podávání pacientům s těžkou poruchou funkce jater. Použití thiazidů u pacientů s poruchou funkce jater vyžaduje zvláštní opatrnost. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávkování přípravku CoAprovel nutná (viz bod 4.3).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku CoAprovel.

Pediatrická populace

CoAprovel není doporučen pro podávání dětem a mladistvým, jelikož bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Pro perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo jiné látky odvozené od sulfonamidů (hydrochlorothiazid patří k sulfonamidovým látkám)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)
- Refrakterní (hypokalcémie), hyperkalcémie
- Těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza
- Současné užívání přípravku CoAprovel s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypotenze - Pacienti s hypovolémií: CoAprovel vzácně způsobuje symptomatickou hypotenzi u hypertoniků bez jiných rizikových faktorů pro hypotenzi. Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s hypovolémií a/nebo se sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjmech nebo zvracení. Tyto stavy je třeba upravit před zahájením terapie přípravkem CoAprovel.

Stenóza renální arterie - Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo se stenózou arterie u jedné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a selhání ledvin, jestliže jsou léčeni inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty receptoru pro angiotensin-II. Tento účinek není u přípravku CoAprovel doložen, ale je třeba jeho možnost brát v úvahu.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin: je-li CoAprovel podáván pacientům s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelně monitorovat hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové v séru. S podáváním přípravku CoAprovel pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti. CoAprovel nelze podávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). U pacientů s poruchou funkce ledvin se může objevit azotémie v důsledku podání thiazidového diuretika. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min není úprava dávkování

nutná. Nicméně, podávání této fixní kombinace pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) vyžaduje zvláštní opatrnost.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Porucha funkce jater: vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivní jaterní chorobou mohou i malé změny ve vodní a elektrolytové rovnováze způsobit jaterní kóma, je nutné v takových případech podávat thiazidy se zvláštní opatrností. S podáváním přípravku CoAprovel pacientům s poruchou funkce jater nejsou žádné klinické zkušenosti.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je, stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek, nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: pacienti s primárním aldosteronismem obecně nereagují na antihypertenziva, která působí inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku CoAprovel se proto nedoporučuje.

Metabolické a endokrinní účinky: thiazidová terapie může zhoršit glukózovou toleranci. Během terapie thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus. Irbesartan může vyvolat hypoglykemii, zejména u diabetických pacientů. U pacientů léčených inzulínem nebo antidiabetiky je třeba zvážit vhodné monitorování hladiny glukosy v krvi; pokud je to indikováno, může být nutná úprava dávky inzulínu nebo antidiabetik (viz bod 4.5).

S terapií thiazidovými diuretiky bývá spojen vzestup hladin cholesterolu a triglyceridů; nicméně u dávky 12,5 mg, která je obsažena v přípravku CoAprovel, nebyly tyto účinky hlášeny žádné nebo pouze minimální.

U některých pacientů může thiazidová terapie vyvolat vznik hyperurikémie, případně dny.

Poruchy rovnováhy elektrolytů: stejně jako u všech pacientů léčených diuretiky je vhodné v přiměřených intervalech pravidelně vyšetřovat hladiny elektrolytů v séru.

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobit poruchy vodní nebo elektrolytové rovnováhy (hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremická alkalóza). Mezi varovné příznaky těchto poruch patří sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální obtíže jako nauzea a zvracení.

Při užívání thiazidových diuretik se sice hypokalémie může vyvinout, ale současné podávání irbesartanu může tuto hypokalémii naopak tlumit. Riziko hypokalémie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů, kterým je podávána nepřiměřená perorální dávka elektrolytů a u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni kortikoidy nebo ACTH. Irbesartanová složka přípravku CoAprovel může naopak způsobit hyperkalemii, zvláště v přítomnosti renálního poškození a/nebo srdečního selhání a diabetes mellitus. U rizikových pacientů se doporučuje adekvátní monitorování kalémie. Proto je třeba při kombinacích přípravku CoAprovel s kalium šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky a náhradami soli obsahujícími draslík postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Není prokázáno, že by irbesartan snižoval hyponatrémii způsobenou diuretiky nebo bránil jejímu vzniku. Deficit chloridů bývá obvykle mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Thiazidy mohou snížit vylučování vápníku močí a způsobit tak mírný přechodný vzestup hladiny vápníku v séru i v případě absence jakékoli poruchy vápníkového metabolismu. Výrazná hyperkalcémie může být dokladem skrytého hyperparathyreoidismu. Před vyšetřením funkce příštítných tělísek je třeba thiazidy vysadit.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii.

Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II včetně přípravku CoAprovel byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba přípravkem CoAprovel má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Lithium: kombinace lithia a přípravku CoAprovel se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Antidopingové testy: hydrochlorothiazid obsažený v tomto léčivém přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí přednostně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s těžkým renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotensin-II receptoru spojena s akutní hypotenzí, azotémií, oligurií anebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.5). Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Reakce z precitlivělosti na hydrochlorothiazid se může vyskytnout u kteréhokoli pacienta, bez ohledu na výskyt alergie nebo bronchiálního astmatu v anamnéze, nicméně je pravděpodobnější u pacientů s těmito chorobami v anamnéze.

V souvislosti s užíváním thiazidových diuretik byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Při podávání thiazidových diuretik se vyskytly případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se ukončení léčby. Pokud je nutné diuretika podat znovu, doporučuje se chránit odkryté části těla před sluncem nebo před umělým UVA zářením.

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Choroidální efuze, akutní myopie a akutní sekundární glaukom s uzavřeným úhlem: sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Hydrochlorothiazid je sulfonamid - při jeho užívání byly dosud hlášeny pouze jednotlivé případy akutního glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšímu vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou

léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze (viz bod 4.8).

Pomocné látky:

Přípravek CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety obsahuje laktosu.: Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívatí HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba CoAprovel vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná antihypertenziva: antihypertenzní účinek přípravku CoAprovel může být zvýšen při současné terapii jiným antihypertenzivem. Bezpečnost užívání irbesartanu a hydrochlorothiazidu (do výše dávky 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu) společně s jinými antihypertenzivy včetně blokátorů kalciového kanálu a beta-adrenergických blokátorů byla prokázána. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolémii a riziko hypotenze, pokud léčba irbesartanem s thiazidem nebo bez něj byla zahájena bez předchozí úpravy hypovolémie (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky s aliskirenem nebo inhibitory ACE: data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Lithium: při souběžném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin byly popsány případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně hlášeny s irbesartanem. Renální clearance lithia se navíc užíváním thiazidů snižuje, lze tedy očekávat zvýšené riziko toxicity i při podávání přípravku CoAprovel. Kombinace lithia a přípravku CoAprovel není proto doporučena (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je třeba pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku: ztráty draslíku způsobené podáváním hydrochlorothiazidu jsou zeslabeny kalium šetřícím účinkem irbesartanu. Nicméně, je třeba brát v úvahu, že vliv hydrochlorothiazidu na sérový draslík může být potencován jinými léčivými přípravky, které způsobují ztráty draslíku a hypokalémii (např. ostatní kaliuretická diuretika, laxancia, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G). Zkušenosti s jinými léčivými přípravky, které tlumí renin-angiotensinový systém, naopak ukazují, že souběžné podávání kalium šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli obsahujících draslík a jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat sérové hladiny draslíku (např. sodná sůl heparinu), může vést ke vzestupu sérového draslíku. U rizikových pacientů se doporučuje přiměřeně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky jejichž účinek je ovlivněn změnami sérové hladiny draslíku: pokud je CoAprovel podáván současně s léčivými přípravky, jejichž účinky mohou změny sérové hladiny draslíku ovlivnit (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se pravidelně hladinu sérového draslíku monitorovat.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky: jsou-li antagonisté angiotensinu II podáváni současně s nesteroidními antiflogistiky (např. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), může se objevit oslabení antihypertenzního účinku.

Jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotensinu II a NSAID může vést ke zvýšenému riziku zhoršování renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující sníženou funkcí ledvin. Tato kombinace by měla být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienty je třeba náležitě hydratovat a je třeba věnovat pozornost monitorování renálních funkcí po zahájení i v průběhu konkomitantní léčby.

Repaglinid: irbesartan má potenciál inhibovat OATP1B1. V klinické studii bylo hlášeno, že irbesartan zvýšil hodnoty C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8krát, respektive 1,3krát, pokud byl podáván 1 hodinu před repaglinidem. V jiné studii nebyly hlášeny žádné relevantní farmakokinetické interakce, pokud byly tyto dva léky podávány současně. Proto může být nutná úprava dávky antidiabetické léčby, jako je repaglinid (viz bod 4.4).

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích není farmakokinetika irbesartanu hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

Další informace o interakcích hydrochlorothiazidu: k interakcím může dojít při souběžném podávání thiazidových diuretik s následujícími léčivými přípravky:

Alkohol: může se vyskytnout zesílení ortostatické hypotenze;

Antidiabetika (perorální a inzulíny): může být nutná úprava dávkování antidiabetika (viz bod 4.4);

Cholestyraminové a colestipolové pryskyřice: v přítomnosti pryskyřičných iontoměničů se zhoršuje absorpce hydrochlorothiazidu. CoAprovel by se měl užívat nejméně jednu hodinu před nebo čtyři hodiny po užití těchto léčivých přípravků;

Kortikoidy, ACTH: může se zvýšit deplece elektrolytů, zvláště hypokalémie;

Digitalisové glykosidy: thiazidy způsobená hypokalémie nebo hypomagnezémie může vyvolat nástup digitalisem indukované srdeční arytmie (viz bod 4.4);

Nesteroidní antirevmatika: podání nesteroidního antirevmatika může u některých pacientů snížit diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidového diuretika;

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin): účinek vasopresorických aminů může být snížen, ale ne natolik, aby bránil jejich použití;

Nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin): účinek nedepolarizujících myorelaxancií může být hydrochlorothiazidem potencován;

Léčivé přípravky podávané při léčbě dny: vzhledem k tomu, že hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové, může být nutné upravit dávkování těchto léčivých přípravků. Může být nutné zvýšit dávky probenecidu nebo sulfapyrazonů. Při souběžném podávání s thiazidovými diuretiky se může zvýšit incidence reakcí z přecitlivělosti na allopurinol;

Soli vápníku: thiazidová diuretika mohou zvýšit hladinu vápníku v séru vzhledem ke snížení exkrece. Pokud musí být předepsány vápníkové doplňky nebo vápník šetřící léčivé přípravky (např. terapie vitamínem D), hladiny vápníku v séru musí být monitorovány a podle toho je nutno upravit dávkování vápníku;

Karbamazepin: současné užívání karbamazepinu a hydrochlorothiazidu bylo spojeno s rizikem symptomatické hyponatremie. Při současném podávání těchto látek je nutno monitorovat elektrolyty. Pokud je to možné, měla by se použít jiná třída diuretik;

Jiné interakce: hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být zesílen thiazidy. Anticholinergní látky (např. atropin, beperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost thiazidových diuretik snížením gastrointestinální motility a zpomalením vyprazdňování žaludku. Thiazidy mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu. Thiazidy mohou snížit renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků (např. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Antagonisté angiotenzinu II (AIIRAs)

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

Je k dispozici pouze omezená zkušenost s užíváním hydrochlorothiazidu během těhotenství, zvláště během jeho prvního trimestru. Údaje ze studií na zvířatech jsou nedostatečné. Hydrochlorothiazid prochází placentou. Vzhledem k farmakologickému mechanismu účinku hydrochlorothiazidu může mít jeho použití ve druhém a třetím trimestru těhotenství za následek zhoršení feto-placentární perfúze a způsobit u plodu nebo novorozence reakce jako ikterus, porušení elektrolytové rovnováhy a trombocytopenii.

Hydrochlorothiazid se nemá užívat k léčbě gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie vzhledem k riziku poklesu objemu plazmy a hypoperfúze placenty bez pozitivního účinku na průběh choroby.

Hydrochlorothiazid se nemá používat k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen kromě vzácných případů, kdy nelze použít jinou léčbu.

Vzhledem k tomu, že CoAprovel obsahuje hydrochlorothiazid, není doporučen během prvního trimestru těhotenství. Před plánovaným těhotenstvím by měla být pacientka převedena na vhodnou alternativní léčbu.

Kojení

Antagonisté angiotenzinu II (AIIRA)

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku CoAprovel během kojení, CoAprovel se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka. Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid se vylučuje v malém množství do mateřského mléka. Thiazidy mohou ve vysokých dávkách způsobujících intenzivní diurézu snižovat produkci mléka. Užívání CoAprovel v období kojení se nedoporučuje. Pokud se CoAprovel během kojení užívá, mají být dávky co nejnížší.

Fertilita:

Irbesartan neměl žádný vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do takových dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamických vlastností není pravděpodobné, že by CoAprovel ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba brát v úvahu, že při terapii hypertenze se někdy mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid:

V placebem kontrolovaných studiích se nežádoucí účinky vyskytly u 29,5% pacientů z 898 pacientů s hypertenzí, kteří byli léčeni různými dávkami irbesartanu/hydrochlorothiazidu (rozmezí 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly závratě (5,6%), únava (4,9%), nauzea/zvracení (1,8%) a abnormální močení (1,4%). Navíc byl ve studiích také často

pozorován zvýšený obsah močovinového dusíku v krvi (BUN) (2,3%), kreatinkinázy (1,7%) a kreatininu (1,1%).

Tabulka č.1 uvádí nežádoucí účinky zaznamenané ze spontánních hlášení a v placebem kontrolovaných studiích

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně:

Velmi časté: ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné: ($< 1/10\,000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č.1: Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných studiích a ze spontánních hlášení		
<i>Vícenásobná vyšetření:</i>	Časté:	vzestup BUN, kreatininu a kreatinkinázy
	Méně časté:	pokles draslíku a sodíku v séru
<i>Srdeční poruchy:</i>	Méně časté:	synkopa, hypotenze, tachykardie, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závratě
	Méně časté:	ortostatické závratě
	Není známo:	bolesti hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Není známo:	tinitus
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Není známo:	kašel
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Časté:	nauzea/zvracení
	Méně časté:	průjem
	Není známo:	dyspepsie, dysgeusie
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	Časté:	abnormální močení
	Není známo:	porucha funkce ledvin včetně izolovaných případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Méně časté:	otoky končetin
	Není známo:	arthralgie, myalgie
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hyperkalémie
<i>Cévní poruchy:</i>	Méně časté:	návaly horka
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	Méně časté:	žloutenka
	Není známo:	případy hypersenzitivní reakce, jako je angioedém, vyrážka a kopřivka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	hepatitida, abnormální jaterní funkce
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	Méně časté:	sexuální dysfunkce, změny libida

Další informace k jednotlivým složkám: k nežádoucím účinkům kombinovaného přípravku, které jsou uvedeny výše, navíc patří nežádoucí reakce již dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku. Tyto nežádoucí účinky jsou i potenciálními nežádoucími reakcemi přípravku CoAprovel. Tabulky č.2 a č.3 viz níže, detailně udávají nežádoucí účinky zaznamenané pro jednotlivé složky přípravku CoAprovel.

Tabulka č.2: Nežádoucí účinky hlášené při užití samotného irbesartanu		
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Není známo:	anémie, trombocytopenie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Méně časté:	bolest na hrudi
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo:	anafylaktická reakce, včetně anafylaktického šoku
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hypoglykemie
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Vzácné	intestinální angioedém

Tabulka č.3: Nežádoucí účinky pozorované při podávání samotného hydrochlorthiazidu

<i>Vícenásobná vyšetření</i>	Není známo:	elektrolytová dysbalance (včetně hypokalémie a hyponatrémie, viz bod 4.4), hyperurikémie, glykosurie, hyperglykémie, vzestup hladiny cholesterolu a triacylglycerolů
<i>Srdeční poruchy:</i>	Není známo:	srdeční arytmie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	Není známo:	aplastická anémie, útlum kostní dřeně, neutropénie/agranulocytóza, hemolytická anémie, leukopénie, trombocytopenie
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Není známo:	závratě, parestázie, pocit na omdlení, neklid
<i>Poruchy oka:</i>	Není známo:	přechodné poruchy vidění, žluté vidění, akutní myopie a akutní sekundární glaukom uzavřeného úhlu, choroidální efuze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Velmi vzácné:	syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
	Není známo:	dechová tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Není známo:	pankreatitida, anorexie, průjem, zácpa, podráždění žaludeční sliznice, sialoadenitida, ztráta chuti
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Není známo:	intersticiální nefritida, renální dysfunkce
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Není známo:	anafylaktické reakce, toxická epidermální nekrolýza, nekrotizující angitida (vaskulitida, kožní vaskulitida), reakce podobné kožnímu lupus erytematodes, reaktivace kožního lupus erytematodes, fotosenzitivní reakce, vyrážka, kopřivka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň:</i>	Není známo:	slabost, svalový spasmus
<i>Cévní poruchy:</i>	Není známo:	posturální hypotenze
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Není známo:	horečka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	žloutenka (intrahepatální cholestatická žloutenka)
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	Není známo:	deprese, poruchy spánku
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)</i>	Není známo:	<u>Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)</u>

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Na dávce závislé nežádoucí účinky hydrochlorothiazidu (zejména poruchy elektrolytů) se mohou při titraci hydrochlorothiazidu zvyšovat.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Není k dispozici žádná specifická informace o léčbě předávkování přípravkem CoAprovel. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době, která uběhla od požití a na závažnosti příznaků. Doporučená opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné i podání aktivního uhlí. Opakovaně je nutno monitorovat sérové hladiny elektrolytů a kreatininu. Pokud dojde k hypotenzi, je třeba pacienta umístit do pozice nznak a rychle podat náhrady solí a tekutin.

Jako nejpravděpodobnější příznaky předávkování irbesartanem lze očekávat hypotenzi a tachykardii; může se ale objevit i bradykardie.

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratací v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější příznaky a známky předávkování jsou (nauzea) a somnolence. Hypokalémie může vyvolat svalové spasmy a/nebo zhoršit srdeční arytmiie při současném podávání digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmik.

Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou. Do jaké míry lze hemodialýzou odstranit hydrochlorothiazid, nebylo stanoveno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, kombinace
ATC kód: C09DA04.

Mechanismus účinku

CoAprovel je kombinací antagonisty receptoru pro angiotensin-II, irbesartanu a thiazidového diuretika hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak ve větší míře než kterákoli z obou látek samostatně.

Irbesartan je silně působící, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (subtyp AT₁). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT₁ receptorem, bez ohledu na zdroj nebo způsob syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonistické ovlivnění receptorů pro angiotensin-II (AT₁) vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Sérové hladiny draslíku nejsou u pacientů bez rizika elektrolytové dysbalance samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny (viz body 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan nevyžaduje metabolickou aktivaci, aby byl účinný.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Thiazidy působí na renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů a přímo zvyšují exkreci sodíku a chloridu v přibližně stejných množstvích. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plazmy, zvyšuje účinek plazmatického reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu, v důsledku toho stoupají ztráty draslíku a bikarbonátů močí a dochází k poklesu hladiny draslíku v séru. Předpokládá se, že současné podávání irbesartanu brání blokádou renin-angiotensin-aldosteronového systému ztrátám draslíku způsobeným thiazidovými diuretiky. U hydrochlorothiazidu se nástup diuretického účinku objeví za 2 hodiny, diuréza dosáhne svého maxima asi za 4 hodiny a účinek trvá přibližně 6-12 hodin.

Kombinace hydrochlorothiazidu a irbesartanu způsobuje na dávce závislé aditivní snížení krevního tlaku v celém terapeutickém rozmezí obou látek. Přidání 12,5 mg hydrochlorothiazidu k dávce 300 mg irbesartanu jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven samotným irbesartanem 300 mg, vedlo k dalšímu poklesu diastolického krevního tlaku o 6,1 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo měřeno v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání). Kombinace 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu vedla k celkovému snížení systolického/diastolického tlaku až o 13,6/11,5 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Omezená klinická data (7 z 22 pacientů) ukazují, že pacienti nereagující na kombinaci 300 mg/12,5 mg mohou dosáhnout klinické odpovědi po zvýšení dávky na 300 mg/25 mg. U těchto pacientů byl pozorován zvýšený hypotenzní účinek jak pro systolický krevní tlak (SBP) tak pro diastolický krevní tlak (DBP) (13,3 respektive 8,3 mm Hg).

U pacientů s mírnou až střední hypertenzí vyvolala dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu podávaná jedenkrát denně průměrný pokles tlaku měřený v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání) o 12,9/6,9 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo. Maximální hodnoty byly naměřeny po 3-6 hodinách. Při ambulantním monitorování krevního tlaku bylo při kombinaci 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu užívané jednou denně dosaženo konzistentního poklesu krevního tlaku po dobu 24 hodin. Průměrné 24hodinové snížení systolického a diastolického tlaku ve srovnání s placebem činilo 15,8/10,0 mm Hg. Při měřeních v rámci ambulantního sledování krevního tlaku byl rozdíl mezi minimálním a maximálním účinkem přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg 100 %. Při měření manžetovým tonometrem během návštěv v ordinaci dosahoval u přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg minimální účinek 68 % maximálního účinku a u přípravku CoAprovel 300 mg/12,5 mg dosahoval minimální účinek 76 % maximálního účinku. Tento 24hodinový účinek byl pozorován bez nadměrného poklesu tlaku v okamžiku maximálního účinku a odpovídá bezpečnému a efektivnímu snižování krevního tlaku při dávkování jednou denně.

U pacientů, u kterých nebyl TK dostatečně upraven dávkou 25 mg hydrochlorothiazidu, vyvolalo přidání irbesartanu další snížení systolického a diastolického tlaku v průměru o 11,1/7,2 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Hypotenzní účinek irbesartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem se projeví po první dávce, značně se rozvine do 1-2 týdnů a maximální efekt se dostaví za 6-8 týdnů. V dlouhodobých studiích následného sledování přetrvával účinek kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po dobu jednoho roku. Výskyt rebound hypertenze nebyl u irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu pozorován, i když specificky studován tento fenomén u přípravku CoAprovel nebyl.

Vliv kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu na morbiditu a mortalitu nebyl studován. Epidemiologické studie prokázaly, že dlouhodobé podávání hydrochlorothiazidu snižuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.

Odpověď na CoAprovel není ovlivněna věkem ani pohlavím. Podobně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin, pacienti černé pleti s hypertenzí mají zřetelně nižší odpověď na monoterapii irbesartanem. Pokud je irbesartan podáván současně s nízkou dávkou (např. 12,5 mg denně) hydrochlorothiazidu, antihypertenzní účinek u pacientů černé pleti se blíží účinku u pacientů ostatních ras.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku CoAprovel jako počáteční terapie u těžké hypertenze (definovaná hodnotou diastolického tlaku v sedě ($SeDBP$) ≥ 110 mmHg) byla hodnocena v 8týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, léčivou látkou kontrolované studii s paralelními rameny. Celkem bylo randomizováno 697 pacientů v poměru 2:1 buď k léčbě kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg nebo k léčbě irbesartanem 150 mg a po týdnu byly dávky systematicky zvýšeny (předtím byla vyhodnocena odpověď na nižší dávku) na irbesartan/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg anebo na 300 mg irbesartanu.

Studie zahrnovala 58% mužů. Průměrný věk pacientů byl 52,5 let, 13 % bylo ≥ 65 let a pouze 2 % pacientů bylo ≥ 75 let. Dvanáct procent (12 %) pacientů byli diabetici, 34 % mělo hyperlipidémii a nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním byla stabilní angina pectoris u 3,5 % účastníků.

Primárním cílem studie bylo porovnat poměr pacientů, u nichž v Týdnu 5 léčby byl *SeDBP* stanoven (*SeDBP* < 90 mmHg). Čtyřicet sedm procent (47,2 %) pacientů užívajících kombinaci dosáhlo *SeDBP* v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu) (*trough*) < 90 mmHg ve srovnání s 33,2% pacientů užívajících irbesartan ($p = 0,0005$). Střední výchozí hodnota krevního tlaku byla asi 172/113 mmHg v každé léčené skupině a po pěti týdnech byl pokles *SeSBP/SeDBP* 30,8/24,0 mmHg ve skupině irbesartan/hydrochlorothiazid a 21,1/19,3 mmHg ve skupině irbesartan ($p < 0,0001$).

Typy a frekvence incidence nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených kombinací byly podobné profilu nežádoucích účinků u pacientů na monoterapii. Během 8týdenního léčebného období nebyl v žádné z léčebných skupin zaznamenán výskyt synkopy. Jako nežádoucí účinky byly hlášeny hypotenze u 0,6 % pacientů na kombinaci a u 0 % pacientů na monoterapii a závratě u 2,8 % pacientů na kombinaci a u 3,1% pacientů na monoterapii.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE i blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Nemelanomový kožní nádor:

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách

(~25,000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100,000 mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika hydrochlorothiazidu ani irbesartanu není při jejich současném podávání neovlivněna.

Absorpce

Irbesartan a hydrochlorothiazid jsou perorálně účinné látky, pro jejichž účinek není nutná biotransformace. Po perorálním podání přípravku CoAprovel činí absolutní biologická dostupnost irbesartanu 60 – 80 % a hydrochlorothiazidu 50 – 80 %. Potrava nemá na biologickou dostupnost přípravku CoAprovel vliv. Maximální plazmatické koncentrace se objevují 1,5 - 2 hodiny po podání u irbesartanu, resp. 1 - 2,5 hodin u hydrochlorothiazidu.

Distribuce

Irbesartan se na plazmatické proteiny váže přibližně z 96 %, jeho vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Jeho distribuční objem je 53 - 93 litrů. Hydrochlorothiazid se na plazmatické proteiny váže z 68 % a jeho distribuční objem činí 0,83 - 1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu vykazuje lineární závislost odpovídající velikosti dávky v rozmezí 10 až 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Celková clearance a renální clearance činí 157 - 176, resp. 3,0 - 3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11 - 15 hodin. Rovnovážných koncentrací je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze pozorovat omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě (< 20 %). V jedné studii byly u hypertoniček zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Není třeba upravovat dávkování speciálně pro ženy. Hodnoty AUC a C_{max} byly o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18 - 40 let). Terminální eliminační poločas se však významně nelišil. U starších osob není nutná úprava dávkování. Průměrný plazmatický poločas hydrochlorothiazidu se udává v rozmezí 5 - 15 hodin.

Biotransformace

Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu připadá asi 80 – 85 % radioaktivity cirkulující v plazmě na nezměněný irbesartan. Irbesartan se metabolizuje v játrech glukuronidací a oxidací. Hlavní cirkulující metabolit je irbesartan glukuronid (přibližně 6 %). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan je primárně oxidován cytochromem P 450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam.

Eliminace

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu lze asi 20 % radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2 % se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan. Hydrochlorothiazid není metabolizován, ale je rychle vylučován ledvinami. Alespoň 61 % perorální dávky se vyloučí v nezměněné formě během 24 hodin. Hydrochlorothiazid prochází placentární bariérou, ale neprochází hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mléka.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan nelze odstranit dialýzou. U pacientů s clearance kreatininu < 20 ml/min se uvádí vzestup eliminačního poločasu hydrochlorothiazidu na 21 hodin.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorothiazid

Výsledky na potkanech a makacích ve studiích trvajících až 6 měsíců, ukázaly, že podávání kombinace nezvýšilo žádnou z hlášených toxicit jednotlivých složek, ani nevyvolalo žádné nové toxicity. Navíc nebyly pozorovány žádné toxikologicky synergické účinky.

U kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid nebyla prokázána mutagenita ani klastogenita. Kancerogenní potenciál kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu nebyl ve studiích na zvířatech hodnocen.

Účinky kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid na fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny. Při podávání kombinace irbesartan a hydrochlorothiazid potkanům nebyly při dávkách toxických pro matku pozorovány žádné teratogenní účinky.

Irbesartan

V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu snížení erytrocytárních parametrů. Velmi vysoké dávky vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků a tyto změny byly hodnoceny jako sekundární projevy hypotenzního účinku irbesartanu, který způsobil snížení renální perfúze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny se považují za kauzálně spojené s farmakologickým účinkem irbesartanu s malým klinickým významem.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenicita ani kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny. Studie na zvířatech s irbesartanem prokázaly přechodné toxické účinky (rozšíření ledvinových pánviček, hydroureter nebo subkutánní edém) u plodů potkanů, které po narození vymizely. U králíků byl zaznamenán potrat nebo časná resorpce při dávkách způsobujících významnou maternální toxicitu, včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo králíků zjištěny nebyly. Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů.

Hydrochlorothiazid

V některých experimentálních modelech byly pozorovány nejednoznačné známky genotoxicity nebo kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelosy
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Hydrát koloidního oxidu křemičitého
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Červený a žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatability

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 14 tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 28 tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 98 tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 x 1 tabletu v PVC/PVDC/Aluminiových perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/98/086/001-003

EU/1/98/086/007

EU/1/98/086/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. října 1998

Datum posledního prodloužení: 01. října 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 65,8 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Tableta broskvové barvy, bikonvexní, oválná, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2776 na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčení esenciální hypertenze.

Tato fixní dávková kombinace je určena pro dospělé pacienty, u nichž nelze adekvátní úpravy krevního tlaku dosáhnout irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem podanými samostatně (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

CoAprovel se užívá jednou denně, spolu s jídlem nebo bez jídla.

Dávku je možno titrovat pomocí jednotlivých složek (tj. irbesartanu a hydrochlorothiazidu).

Tam, kde je to z klinického hlediska vhodné, lze zvážit i přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním samotného hydrochlorothiazidu nebo irbesartanu v dávce 150 mg;
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním 300 mg irbesartanu nebo přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním přípravku CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Vyšší dávky než 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu jednou denně se nedoporučují.

Je-li to nutné, lze CoAprovel podávat v kombinaci s dalším antihypertenzním léčivým přípravkem (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k obsahu hydrochlorothiazidu se CoAprovel nedoporučuje u pacientů s těžkou renální dysfunkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min). U těchto pacientů se dává přednost kličkovým diuretikům před thiazidy. U pacientů s poruchou funkce ledvin, u nichž je clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, není úprava dávkování nutná (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater

CoAprovel není vhodný pro podávání pacientům s těžkou poruchou funkce jater. Použití thiazidů u pacientů se zhoršenou funkcí jater vyžaduje zvláštní opatrnost. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávkování přípravku CoAprovel nutná (viz bod 4.3).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku CoAprovel.

Pediatrická populace

CoAprovel není doporučen pro podávání dětem a mladistvým, jelikož bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Pro perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo jiné látky odvozené od sulfonamidů (hydrochlorothiazid patří k sulfonamidovým látkám)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)
- Refrakterní (hypokalcémie), hyperkalcémie
- Těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza
- Současné užívání přípravku CoAprovel s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypotenze - Pacienti s hypovolémií: CoAprovel vzácně způsobuje symptomatickou hypotenzi u hypertoniků bez jiných rizikových faktorů pro hypotenzi. Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s hypovolémií a/nebo se sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjmech nebo zvracení. Tyto stavy je třeba upravit před zahájením terapie přípravkem CoAprovel.

Stenóza renální arterie - Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a selhání ledvin, jestliže jsou léčeni inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty receptoru pro angiotensin-II. Tento účinek není u přípravku CoAprovel doložen, ale je třeba jeho možnost brát v úvahu.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin: je-li CoAprovel podáván pacientům s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelně monitorovat hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové v séru. S podáváním přípravku CoAprovel pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti. CoAprovel nelze podávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se může objevit azotémie v důsledku podání thiazidového diuretika. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min není úprava

dávkování nutná. Nicméně, podávání této fixní kombinace pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) vyžaduje zvláštní opatrnost.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Porucha funkce jater: vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivní jaterní chorobou mohou i malé změny ve vodní a elektrolytové rovnováze způsobit jaterní kóma, je nutné v takových případech podávat thiazidy se zvláštní opatrností. S podáváním přípravku CoAprovel pacientům s poruchou funkce jater nejsou žádné klinické zkušenosti.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je, stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek, nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: pacienti s primárním aldosteronismem obecně nereagují na antihypertenziva, která působí inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku CoAprovel se proto nedoporučuje.

Metabolické a endokrinní účinky: thiazidová terapie může zhoršit glukózovou toleranci. Během terapie thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus. Irbesartan může vyvolat hypoglykemii, zejména u diabetických pacientů. U pacientů léčených inzulínem nebo antidiabetiky je třeba zvážit vhodné monitorování hladiny glukosy v krvi; pokud je to indikováno, může být nutná úprava dávky inzulínu nebo antidiabetik (viz bod 4.5).

S terapií thiazidovými diuretiky bývá spojen vzestup hladin cholesterolu a triglyceridů; nicméně u dávky 12,5 mg, která je obsažena v přípravku CoAprovel, nebyly tyto účinky hlášeny žádné nebo pouze minimální.

U některých pacientů může thiazidová terapie vyvolat vznik hyperurikémie, případně dny.

Poruchy rovnováhy elektrolytů: stejně jako u všech pacientů léčených diuretiky je vhodné v přiměřených intervalech pravidelně vyšetřovat hladiny elektrolytů v séru.

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobit poruchy vodní nebo elektrolytové rovnováhy (hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremická alkalóza). Mezi varovné příznaky těchto poruch patří sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální obtíže jako nauzea a zvracení.

Při užívání thiazidových diuretik se sice hypokalémie může vyvinout, ale současné podávání irbesartanu může tuto hypokalémii naopak tlumit. Riziko hypokalémie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů, kterým je podávána nepřiměřená perorální dávka elektrolytů a u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni kortikoidy nebo ACTH. Irbesartanová složka přípravku CoAprovel může naopak způsobit hyperkalemii, zvláště v přítomnosti renálního poškození a/nebo srdečního selhání a diabetu mellitu. U rizikových pacientů se doporučuje adekvátní monitorování kalémie. Proto je třeba při kombinacích přípravku CoAprovel s kalium šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky a náhradami soli obsahujícími draslík postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Není prokázáno, že by irbesartan snižoval hyponatrémii způsobenou diuretiky nebo bránil jejímu vzniku. Deficit chloridů bývá obvykle mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Thiazidy mohou snížit vylučování vápníku močí a způsobit tak mírný přechodný vzestup hladiny vápníku v séru i v případě absence jakékoli poruchy vápníkového metabolismu. Výrazná hyperkalcémie může být dokladem skrytého hyperparathyreoidismu. Před vyšetřením funkce příštítných tělísek je třeba thiazidy vysadit.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii.

Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II včetně přípravku CoAprovel byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba přípravkem CoAprovel má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Lithium: kombinace lithia a přípravku CoAprovel se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Antidopingové testy: hydrochlorothiazid obsažený v tomto léčivém přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí přednostně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s těžkým renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotensin-II receptoru spojena s akutní hypotenzí, azotémií, oligurií anebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.5). Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Reakce z precitlivělosti na hydrochlorothiazid se může vyskytnout u kteréhokoli pacienta, bez ohledu na výskyt alergie nebo bronchiálního astmatu v anamnéze, nicméně je pravděpodobnější u pacientů s těmito chorobami v anamnéze.

V souvislosti s užíváním thiazidových diuretik byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Při podávání thiazidových diuretik se vyskytly případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se ukončení léčby. Pokud je nutné diuretika podat znovu, doporučuje se chránit odkryté části těla před sluncem nebo před umělým UVA zářením.

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Choroidální efuze, akutní myopie a akutní sekundární glaukom s uzavřeným úhlem: sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Hydrochlorothiazid je sulfonamid - při jeho užívání byly dosud hlášeny pouze jednotlivé případy akutního glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se

objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšímsm vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze (viz bod 4.8).

Pomocné látky:

Přípravek CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívatí HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba CoAprovel vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná antihypertenziva: antihypertenzní účinek přípravku CoAprovel může být zvýšen při současné terapii jiným antihypertenzivem. Bezpečnost užívání irbesartanu a hydrochlorothiazidu (do výše dávek 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu) společně s jinými antihypertenzivy včetně blokátorů kalciového kanálu a beta-adrenergických blokátorů byla prokázána. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolémii a riziko hypotenze, pokud léčba irbesartanem s thiazidem nebo bez něj byla zahájena bez předchozí úpravy hypovolémie (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky s aliskirenem nebo inhibitory ACE: data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Lithium: při souběžném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin byly popsány případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně hlášeny s irbesartanem. Renální clearance lithia se navíc užíváním thiazidů snižuje, lze tedy očekávat zvýšené riziko toxicity i při podávání přípravku CoAprovel. Kombinace lithia a

přípravku CoAprovel není proto doporučena (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je třeba pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku: ztráty draslíku způsobené podáváním hydrochlorothiazidu jsou zeslabeny kalium šetřícím účinkem irbesartanu. Nicméně, je třeba brát v úvahu, že vliv hydrochlorothiazidu na sérový draslík může být potencován jinými léčivými přípravky, které způsobují ztráty draslíku a hypokalémii (např. ostatní kaliuretická diuretika, laxancia, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G). Zkušenosti s jinými léčivými přípravky, které tlumí renin-angiotensinový systém, naopak ukazují, že souběžné podávání kalium šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli obsahujících draslík a jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat sérové hladiny draslíku (např. sodná sůl heparinu), může vést ke vzestupu sérového draslíku. U rizikových pacientů se doporučuje přiměřeně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky jejichž účinek je ovlivněn změnami sérové hladiny draslíku: pokud je CoAprovel podáván současně s léčivými přípravky, jejichž účinky mohou změny sérové hladiny draslíku ovlivnit (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se pravidelně hladinu sérového draslíku monitorovat.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky: jsou-li antagonisté angiotensinu II podáváni současně s nesteroidními antiflogistiky (např. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), může se objevit oslabení antihypertenzního účinku.

Jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotensinu II a NSAID může vést ke zvýšenému riziku zhoršování renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující sníženou funkcí ledvin. Tato kombinace by měla být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienty je třeba náležitě hydratovat a je třeba věnovat pozornost monitorování renálních funkcí po zahájení i v průběhu konkomitantní léčby.

Repaglinid: irbesartan má potenciál inhibovat OATP1B1. V klinické studii bylo hlášeno, že irbesartan zvýšil hodnoty C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8krát, respektive 1,3krát, pokud byl podáván 1 hodinu před repaglinidem. V jiné studii nebyly hlášeny žádné relevantní farmakokinetické interakce, pokud byly tyto dva léky podávány současně. Proto může být nutná úprava dávky antidiabetické léčby, jako je repaglinid (viz bod 4.4).

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

Další informace o interakcích hydrochlorothiazidu: k interakcím může dojít při souběžném podávání thiazidových diuretik s následujícími léčivými přípravky:

Alkohol: může se vyskytnout zesílení ortostatické hypotenze;

Antidiabetika (perorální a inzulin): může být nutná úprava dávkování antidiabetika (viz bod 4.4);

Cholestyraminové a colestipolové pryskyřice: v přítomnosti pryskyřičných iontoměničů se zhoršuje absorpce hydrochlorothiazidu. CoAprovel by se měl užívat nejméně jednu hodinu před nebo čtyři hodiny po užití těchto léčivých přípravků;

Kortikoidy, ACTH: může se zvýšit deplece elektrolytů, zvláště hypokalémie;

Digitalisové glykosidy: thiazidy způsobená hypokalémie nebo hypomagnezémie může vyvolat nástup digitalisem indukované srdeční arytmie (viz bod 4.4);

Nesteroidní antirevmatika: podání nesteroidního antirevmatika může u některých pacientů snížit diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidového diuretika;

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin): účinek vasopresorických aminů může být snížen, ale ne natolik, aby bránil jejich použití;

Nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin): účinek nedepolarizujících myorelaxancií může být hydrochlorothiazidem potencován;

Léčivé přípravky podávané při léčbě dny: vzhledem k tomu, že hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové, může být nutné upravit dávkování těchto léčivých přípravků. Může být nutné zvýšit dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonů. Při souběžném podávání s thiazidovými diuretiky se může zvýšit incidence reakcí z přecitlivělosti na allopurinol;

Soli vápníku: thiazidová diuretika mohou zvýšit hladinu vápníku v séru vzhledem ke snížení exkrece. Pokud musí být předepsány vápníkové doplňky nebo vápník šetřící léčivé přípravky (např. terapie vitamínem D), hladiny vápníku v séru musí být monitorovány a podle toho je nutno upravit dávkování vápníku;

Karbamazepin: současné užívání karbamazepinu a hydrochlorothiazidu bylo spojeno s rizikem symptomatické hyponatremie. Při současném podávání těchto látek je nutno monitorovat elektrolyty. Pokud je to možné, měla by se použít jiná třída diuretik;

Jiné interakce: hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být zesílen thiazidy. Anticholinergní látky (např. atropin, beperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost thiazidových diuretik snížením gastrointestinální motility a zpomalením vyprazdňování žaludku. Thiazidy mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu. Thiazidy mohou snížit renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků (např. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Antagonisté angiotenzinu II (AIIRAs)

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

Je k dispozici pouze omezená zkušenost s užíváním hydrochlorothiazidu během těhotenství, zvláště během jeho prvního trimestru. Údaje ze studií na zvířatech jsou nedostatečné. Hydrochlorothiazid prochází placentou. Vzhledem k farmakologickému mechanismu účinku hydrochlorothiazidu může mít jeho použití ve druhém a třetím trimestru těhotenství za následek zhoršení feto-placentární perfúze a způsobit u plodu nebo novorozence reakce jako ikterus, porušení elektrolytové rovnováhy a trombocytopenii.

Hydrochlorothiazid se nemá užívat k léčbě gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie vzhledem k riziku poklesu objemu plazmy a hypoperfúze placenty bez pozitivního účinku na průběh choroby.

Hydrochlorothiazid se nemá používat k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen kromě vzácných případů, kdy nelze použít jinou léčbu.

Vzhledem k tomu, že CoAprovel obsahuje hydrochlorothiazid, není doporučen během prvního trimestru těhotenství. Před plánovaným těhotenstvím by měla být pacientka převedena na vhodnou alternativní léčbu.

Kojení

Antagonisté angiotenzinu II (AIIRA)

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku CoAprovel během kojení, CoAprovel se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka.

Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid se vylučuje v malém množství do mateřského mléka. Thiazidy mohou ve vysokých dávkách způsobujících intenzivní diurézu snižovat produkci mléka. Užívání CoAprovel v období kojení se nedoporučuje. Pokud se CoAprovel během kojení užívá, mají být dávky co nejnižší.

Fertilita

Irbesartan neměl žádný vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do takových dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamických vlastností není pravděpodobné, že by CoAprovel ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba brát v úvahu, že při terapii hypertenze se někdy mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid:

V placebem kontrolovaných studiích se nežádoucí účinky vyskytly u 29,5% pacientů z 898 pacientů s hypertenzí, kteří byli léčeni různými dávkami irbesartanu/hydrochlorothiazidu (rozmezí 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly závratě (5,6%), únava (4,9%), nauzea/zvracení (1,8%) a abnormální močení (1,4%). Navíc byl ve studiích také často pozorován zvýšený obsah močovinového dusíku v krvi (BUN) (2,3%), kreatinkinázy (1,7%) a kreatininu (1,1%).

Tabulka č.1 uvádí nežádoucí účinky zaznamenané ze spontánních hlášení a v placebem kontrolovaných studiích

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně:

Velmi časté: ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné: ($< 1/10\,000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č.1: Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných studiích a ze spontánních hlášení		
<i>Vícenásobná vyšetření:</i>	Časté:	vzestup BUN, kreatininu a kreatinkinázy
	Méně časté:	pokles draslíku a sodíku v séru
<i>Srdeční poruchy:</i>	Méně časté:	synkopa, hypotenze, tachykardie, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závratě
	Méně časté:	ortostatické závratě
	Není známo:	bolesti hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Není známo:	tinitus
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Není známo:	kašel
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Časté:	nauzea/zvracení
	Méně časté:	průjem
	Není známo:	dyspepsie, dysgeusie
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	Časté:	abnormální močení
	Není známo:	porucha funkce ledvin včetně izolovaných případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Méně časté:	otoky končetin
	Není známo:	arthralgie, myalgie
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hyperkalémie
<i>Cévní poruchy:</i>	Méně časté:	návaly horka
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	Méně časté:	žloutenka
	Není známo:	případy hypersenzitivní reakce, jako je angioedém, vyrážka a kopřivka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	hepatitida, abnormální jaterní funkce
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	Méně časté:	sexuální dysfunkce, změny libida

Další informace k jednotlivým složkám: k nežádoucím účinkům kombinovaného přípravku, které jsou uvedeny výše, navíc patří nežádoucí reakce již dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku. Tyto nežádoucí účinky jsou i potenciálními nežádoucími reakcemi přípravku CoAprovel. Tabulky č.2 a č.3 viz níže, detailně udávají nežádoucí účinky zaznamenané pro jednotlivé složky přípravku CoAprovel.

Tabulka č.2: Nežádoucí účinky hlášené při užití samotného irbesartanu

<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	Není známo:	anémie, trombocytopenie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Méně časté:	bolest na hrudi
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo:	anafylaktická reakce, včetně anafylaktického šoku
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hypoglykemie
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Vzácné	intestinální angioedém
Tabulka č.3: Nežádoucí účinky pozorované při podávání samotného hydrochlorthiazidu		
<i>Vícenásobná vyšetření</i>	Není známo:	elektrolytová dysbalance (včetně hypokalémie a hyponatrémie, viz bod 4.4), hyperurikémie, glykosurie, hyperglykémie, vzestup hladiny cholesterolu a triacylglycerolů
<i>Srdeční poruchy:</i>	Není známo:	srdeční arytmie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	Není známo:	aplastická anémie, útlum kostní dřeně, neutropénie/agranulocytóza, hemolytická anémie, leukopénie, trombocytopenie
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Není známo:	závratě, parestézie, pocit na omdlení, neklid
<i>Poruchy oka:</i>	Není známo:	přechodné poruchy vidění, žluté vidění, akutní myopie a akutní sekundární glaukom uzavřeného úhlu, choroidální efuze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Velmi vzácné:	syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
	Není známo:	dechová tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Není známo:	pankreatitida, anorexie, průjem, zácpa, podráždění žaludeční sliznice, sialoadenitida, ztráta chuti
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Není známo:	intersticiální nefritida, renální dysfunkce
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Není známo:	anafylaktické reakce, toxická epidermální nekrolýza, nekrotizující angitida (vaskulitida, kožní vaskulitida), reakce podobné kožnímu lupus erytematodes, reaktivace kožního lupus erytematodes, fotosenzitivní reakce, vyrážka, kopřivka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Není známo:	slabost, svalový spasmus
<i>Cévní poruchy:</i>	Není známo:	posturální hypotenze
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Není známo:	horečka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	žloutenka (intrahepatální cholestatická žloutenka)
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	Není známo:	deprese, poruchy spánku
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)</i>	Není známo:	<u>Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)</u>

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Na dávce závislé nežádoucí účinky hydrochlorothiazidu (zejména poruchy elektrolytů) se mohou při titraci hydrochlorothiazidu zvyšovat.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Není k dispozici žádná specifická informace o léčbě předávkování přípravkem CoAprovel. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době, která uběhla od požití a na závažnosti příznaků. Doporučená opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné i podání aktivního uhlí. Opakovaně je nutno monitorovat sérové hladiny elektrolytů a kreatininu. Pokud dojde k hypotenzi, je třeba pacienta umístit do poziceznak a rychle podat náhrady solí a tekutin.

Jako nejpravděpodobnější příznaky předávkování irbesartanem lze očekávat hypotenzi a tachykardii; může se ale objevit i bradykardie.

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratací v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější příznaky a známky předávkování jsou (nauzea) a somnolence. Hypokalémie může vyvolat svalové spasmy a/nebo zhoršit srdeční arytmiie při současném podávání digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmik.

Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou. Do jaké míry lze hemodialýzou odstranit hydrochlorothiazid, nebylo stanoveno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, kombinace
ATC kód: C09DA04.

Mechanismus účinku

CoAprovel je kombinací antagonisty receptoru pro angiotensin-II, irbesartanu a thiazidového diuretika hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak ve větší míře než kterákoli z obou látek samostatně.

Irbesartan je silně působící, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (subtyp AT₁). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT₁ receptorem, bez ohledu na zdroj nebo způsob syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonistické ovlivnění receptorů pro angiotensin-II (AT₁) vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Sérové hladiny draslíku nejsou u pacientů bez rizika elektrolytové dysbalance samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny (viz body 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan nevyžaduje metabolickou aktivaci, aby byl účinný.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Thiazidy působí na renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů a přímo zvyšují exkreci sodíku a chloridu v přibližně stejných množstvích. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plazmy, zvyšuje účinek plazmatického reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu, v důsledku toho stoupají ztráty draslíku a bikarbonátů močí a dochází k poklesu hladiny draslíku v séru. Předpokládá se, že současné podávání irbesartanu brání blokádou renin-angiotensin-aldosteronového systému ztrátám draslíku způsobeným thiazidovými diuretiky. U hydrochlorothiazidu se nástup diuretického účinku objeví za 2 hodiny, diuréza dosáhne svého maxima asi za 4 hodiny a účinek trvá přibližně 6-12 hodin.

Kombinace hydrochlorothiazidu a irbesartanu způsobuje na dávce závislé aditivní snížení krevního tlaku v celém terapeutickém rozmezí obou látek. Přidání 12,5 mg hydrochlorothiazidu k dávce 300 mg irbesartanu jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven samotným irbesartanem 300 mg, vedlo k dalšímu poklesu diastolického krevního tlaku o 6,1 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo měřeno v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání). Kombinace 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu vedla k celkovému snížení systolického/diastolického tlaku až o 13,6/11,5 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Omezená klinická data (7 z 22 pacientů) ukazují, že pacienti nereagující na kombinaci 300 mg/12,5 mg mohou dosáhnout klinické odpovědi po zvýšení dávky na 300 mg/25 mg. U těchto pacientů byl pozorován zvýšený hypotenzní účinek jak pro systolický krevní tlak (SBP) tak pro diastolický krevní tlak (DBP) (13,3 respektive 8,3 mm Hg).

U pacientů s mírnou až střední hypertenzí vyvolala dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu podávaná jedenkrát denně průměrný pokles tlaku měřený v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání) o 12,9/6,9 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo. Maximální hodnoty byly naměřeny po 3-6 hodinách. Při ambulantním monitorování krevního tlaku bylo při kombinaci 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu užívané jednou denně dosaženo konzistentního poklesu krevního tlaku po dobu 24 hodin. Průměrné 24hodinové snížení systolického a diastolického tlaku ve srovnání s placebem činilo 15,8/10,0 mm Hg. Při měřeních v rámci ambulantního sledování krevního tlaku byl rozdíl mezi minimálním a maximálním účinkem přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg 100 %. Při měření manžetovým tonometrem během návštěv v ordinaci dosahoval u přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg minimální účinek 68 % maximálního účinku a u přípravku CoAprovel 300 mg/12,5 mg dosahoval minimální účinek 76% maximálního účinku. Tento 24hodinový účinek byl pozorován bez nadměrného poklesu tlaku v okamžiku maximálního účinku a odpovídá bezpečnému a efektivnímu snižování krevního tlaku při dávkování jednou denně.

U pacientů, u kterých nebyl TK dostatečně upraven dávkou 25 mg hydrochlorothiazidu, vyvolalo přidání irbesartanu další snížení systolického a diastolického tlaku v průměru o 11,1/7,2 mm Hg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Hypotenzní účinek irbesartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem se projeví po první dávce, značně se rozvine do 1-2 týdnů a maximální efekt se dostaví za 6-8 týdnů. V dlouhodobých studiích následného sledování přetrvával účinek kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po dobu jednoho roku. Výskyt rebound hypertenze nebyl u irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu pozorován, i když specificky studován tento fenomén u přípravku CoAprovel nebyl.

Vliv kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu na morbiditu a mortalitu nebyl studován. Epidemiologické studie prokázaly, že dlouhodobé podávání hydrochlorothiazidu snižuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.

Odpověď na CoAprovel není ovlivněna věkem ani pohlavím. Podobně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin, pacienti černé pleti s hypertenzí mají zřetelně nižší odpověď na monoterapii irbesartanem. Pokud je irbesartan podáván současně s nízkou dávkou (např. 12,5 mg denně) hydrochlorothiazidu, antihypertenzní účinek u pacientů černé pleti se blíží účinku u pacientů ostatních ras.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku CoAprovel jako počáteční terapie u těžké hypertenze (definovaná hodnotou diastolického tlaku v sedě (*SeDBP*) ≥ 110 mmHg) byla hodnocena v 8týdenní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, léčivou látkou kontrolované studii s paralelními rameny. Celkem bylo randomizováno 697 pacientů v poměru 2:1 buď k léčbě kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg nebo k léčbě irbesartanem 150 mg a po týdnů byly dávky systematicky zvýšeny (předtím byla vyhodnocena odpověď na nižší dávku) na irbesartan/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg anebo na 300 mg irbesartanu.

Studie zahrnovala 58 % mužů. Průměrný věk pacientů byl 52,5 let, 13 % bylo ≥ 65 let a pouze 2 % pacientů bylo ≥ 75 let. Dvanáct procent (12%) pacientů byli diabetici, 34% mělo hyperlipidémii a nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním byla stabilní angina pectoris u 3,5% účastníků.

Primárním cílem studie bylo porovnat poměr pacientů, u nichž v Týdnu 5 léčby byl *SeDBP* stanoven (*SeDBP* < 90 mmHg). Čtyřicet sedm procent (47,2 %) pacientů užívajících kombinaci dosáhlo *SeDBP* v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu) (*trough*) < 90 mmHg ve srovnání s 33,2 % pacientů užívajících irbesartan ($p = 0,0005$). Střední výchozí hodnota krevního tlaku byla asi 172/113 mmHg v každé léčené skupině a po pěti týdnech byl pokles *SeSBP/SeDBP* 30,8/24,0 mmHg ve skupině irbesartan/hydrochlorothiazid a 21,1/19,3 mmHg ve skupině irbesartan ($p < 0,0001$).

Typy a frekvence incidence nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených kombinací byly podobné profilu nežádoucích účinků u pacientů na monoterapii. Během 8týdenního léčebného období nebyl v žádné z léčebných skupin zaznamenán výskyt synkopy. Jako nežádoucí účinky byly hlášeny hypotenze u 0,6 % pacientů na kombinaci a u 0% pacientů na monoterapii a závratě u 2,8 % pacientů na kombinaci a u 3,1 % pacientů na monoterapii.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Nemelanomový kožní nádor:

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách ($\sim 25,000$ mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky ($\sim 100,000$ mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika hydrochlorothiazidu ani irbesartanu není při jejich současném podávání neovlivněna.

Absorpce

Irbesartan a hydrochlorothiazid jsou perorálně účinné látky, pro jejichž účinek není nutná biotransformace. Po perorálním podání přípravku CoAprovel činí absolutní biologická dostupnost irbesartanu 60 - 80% a hydrochlorothiazidu 50 - 80%. Potrava nemá na biologickou dostupnost přípravku CoAprovel vliv. Maximální plazmatické koncentrace se objevují 1,5 - 2 hodiny po podání u irbesartanu, resp. 1 - 2,5 hodin u hydrochlorothiazidu.

Distribuce

Irbesartan se na plazmatické proteiny váže přibližně z 96 %, jeho vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Jeho distribuční objem je 53 - 93 litrů. Hydrochlorothiazid se na plazmatické proteiny váže z 68 % a jeho distribuční objem činí 0,83 - 1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu vykazuje lineární závislost odpovídající velikosti dávky v rozmezí 10 až 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Celková clearance a renální clearance činí 157 - 176, resp. 3,0 - 3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11 - 15 hodin. Rovnovážných koncentrací je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze pozorovat omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě (< 20 %). V jedné studii byly u hypertoniců zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Není třeba upravovat dávkování speciálně pro ženy. Hodnoty AUC a $C_{\max}$ byly o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18 - 40 let). Terminální eliminační poločas se však významně nelišil. U starších osob není nutná úprava dávkování. Průměrný plazmatický poločas hydrochlorothiazidu se udává v rozmezí 5 - 15 hodin.

Biotransformace

Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu připadá asi 80 – 85 % radioaktivity cirkulující v plazmě na nezměněný irbesartan. Irbesartan se metabolizuje v játrech glukuronidací a oxidací. Hlavní cirkulující metabolit je irbesartan glukuronid (přibližně 6 %). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan je primárně oxidován cytochromem P 450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam.

Eliminace

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu lze asi 20 % radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2 % se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan. Hydrochlorothiazid není metabolizován, ale je rychle vylučován ledvinami. Alespoň 61 % perorální dávky se vyloučí v nezměněné formě během 24 hodin. Hydrochlorothiazid prochází placentární bariérou, ale neprochází hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mléka.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan nelze odstranit dialýzou. U pacientů s clearence kreatininu $< 20 \text{ ml/min}$ se uvádí vzestup eliminačního poločasu hydrochlorothiazidu na 21 hodin.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Výsledky na potkanech a makacích ve studiích trvajících až 6 měsíců, ukázaly, že podávání kombinace nezvýšilo žádnou z hlášených toxicit jednotlivých složek, ani nevyvolalo žádné nové toxicity. Navíc nebyly pozorovány žádné toxikologicky synergické účinky.

U kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid nebyla prokázána mutagenita ani klastogenita. Kancerogenní potenciál kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu nebyl ve studiích na zvířatech hodnocen.

Účinky kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid na fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny. Při podávání kombinace irbesartan a hydrochlorothiazid potkanům nebyly při dávkách toxických pro matku pozorovány žádné teratogenní účinky.

Irbesartan

V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu snížení erytrocytárních parametrů. Velmi vysoké dávky vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků a tyto změny byly hodnoceny jako sekundární projevy hypotenzního účinku irbesartanu, který způsobil snížení renální perfúze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny se považují za kauzálně spojené s farmakologickým účinkem irbesartanu s malým klinickým významem.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenicita ani kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny. Studie na zvířatech s irbesartanem prokázaly přechodné toxické účinky (rozšíření ledvinových pánviček, hydroureter nebo subkutánní edém) u plodů potkanů, které po narození vymizely. U králíků byl zaznamenán potrat nebo časná resorpce při dávkách způsobujících významnou maternální toxicitu, včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo králíků zjištěny nebyly. Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů.

Hydrochlorothiazid

V některých experimentálních modelech byly pozorovány nejednoznačné známky genotoxicity nebo kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Hydrát koloidního oxidu křemičitého
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Červený a žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 14 tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 28 tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 56 tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 98 tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 56 x 1 tabletu v PVC/PVDC/Aluminiových perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/98/086/004-006

EU/1/98/086/008

EU/1/98/086/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. října 1998

Datum posledního prodloužení: 01. října 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CoAprovel 150 mg/12,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 38,5 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Broskvová, bikonvexní, oválná tableta, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2875 na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčení esenciální hypertenze.

Tato fixní dávková kombinace je určena pro dospělé pacienty, u nichž nelze adekvátní úpravy krevního tlaku dosáhnout irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem podanými samostatně (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

CoAprovel se užívá jednou denně, spolu s jídlem nebo bez jídla.

Dávku je možno titrovat pomocí jednotlivých složek (tj. irbesartanu a hydrochlorothiazidu).

Tam, kde je to z klinického hlediska vhodné, lze zvážit i přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním samotného hydrochlorothiazidu nebo irbesartanu v dávce 150 mg;
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním 300 mg irbesartanu nebo přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Vyšší dávky než 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu jednou denně se nedoporučují.

Je-li to nutné, lze CoAprovel podávat v kombinaci s dalším antihypertenzním léčivým přípravkem (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k obsahu hydrochlorothiazidu se CoAprovel nedoporučuje u pacientů s těžkou renální dysfunkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min). U těchto pacientů se dává přednost kličkovým

diuretikům před thiazidy. U pacientů s poruchou funkce ledvin, u nichž je clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, není úprava dávkování nutná (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater

CoAprovel není vhodný pro podávání pacientům s těžkou poruchou funkce jater. Použití thiazidů u pacientů se zhoršenou funkcí jater vyžaduje zvláštní opatrnost. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávkování přípravku CoAprovel nutná (viz bod 4.3).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku CoAprovel.

Pediatrická populace

CoAprovel není doporučen pro podávání dětem a mladistvým, jelikož bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Pro perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo jiné látky odvozené od sulfonamidů (hydrochlorothiazid patří k sulfonamidovým látkám)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)
- Refrakterní (hypokalcémie), hyperkalcémie
- Těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza
- Současné užívání přípravku CoAprovel s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60$ ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypotenze - Pacienti s hypovolémií: CoAprovel vzácně způsobuje symptomatickou hypotenzi u hypertoniků bez jiných rizikových faktorů pro hypotenzi. Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s hypovolémií a/nebo se sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjmech nebo zvracení. Tyto stavy je třeba upravit před zahájením terapie přípravkem CoAprovel.

Stenóza renální arterie - Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a selhání ledvin, jestliže jsou léčeni inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty receptoru pro angiotensin-II. Tento účinek není u přípravku CoAprovel doložen, ale je třeba jeho možnost brát v úvahu.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin: je-li CoAprovel podáván pacientům s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelně monitorovat hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové v séru. S podáváním přípravku CoAprovel pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti. CoAprovel nelze podávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se může objevit azotémie v důsledku podání thiazidového diuretika. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min není úprava dávkování nutná. Nicméně, podávání této fixní kombinace pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) vyžaduje zvláštní opatrnost.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Porucha funkce jater: vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivní jaterní chorobou mohou i malé změny ve vodní a elektrolytové rovnováze způsobit jaterní kóma, je nutné v takových případech podávat thiazidy se zvláštní opatrností. S podáváním přípravku CoAprovel pacientům s poruchou funkce jater nejsou žádné klinické zkušenosti.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: pacienti s primárním aldosteronismem obecně nereagují na antihypertenziva, která působí inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku CoAprovel se proto nedoporučuje.

Metabolické a endokrinní účinky: thiazidová terapie může zhoršit glukózovou toleranci. Během terapie thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus. Irbesartan může vyvolat hypoglykemii, zejména u diabetických pacientů. U pacientů léčených inzulínem nebo antidiabetiky je třeba zvážit vhodné monitorování hladiny glukosy v krvi; pokud je to indikováno, může být nutná úprava dávky inzulínu nebo antidiabetik (viz bod 4.5).

S terapií thiazidovými diuretiky bývá spojen vzestup hladin cholesterolu a triglyceridů; nicméně u dávky 12,5 mg, která je obsažena v přípravku CoAprovel, nebyly tyto účinky hlášeny žádné nebo pouze minimální.

U některých pacientů může thiazidová terapie vyvolat vznik hyperurikémie, případně dny.

Poruchy rovnováhy elektrolytů: stejně jako u všech pacientů léčených diuretiky je vhodné v přiměřených intervalech pravidelně vyšetřovat hladiny elektrolytů v séru .

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobit poruchy vodní nebo elektrolytové rovnováhy (hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremická alkalóza). Mezi varovné příznaky těchto poruch patří sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální obtíže jako nauzea a zvracení.

Při užívání thiazidových diuretik se sice hypokalémie může vyvinout, ale současné podávání irbesartanu může tuto hypokalémii naopak tlumit. Riziko hypokalémie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů, kterým je podávána nepřiměřená perorální dávka elektrolytů a u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni kortikoidy nebo ACTH. Irbesartanová složka přípravku CoAprovel může naopak způsobit hyperkalemii, zvláště v přítomnosti renálního poškození a/nebo srdečního selhání a diabetes mellitus. U rizikových pacientů se doporučuje adekvátní monitorování kalémie. Proto je třeba při kombinacích přípravku CoAprovel s kalium šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky a náhradami soli obsahujícími draslík postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Není prokázáno, že by irbesartan snižoval hyponatrémii způsobenou diuretiky. Deficit chloridů bývá mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Thiazidy mohou snížit vylučování vápníku močí a způsobit tak mírný přechodný vzestup hladiny vápníku v séru i v případě absence jakékoli poruchy vápníkového metabolismu. Výrazná hyperkalcémie může být dokladem skrytého hyperparathyreoidismu. Před vyšetřením funkce příštítných tělísek je třeba thiazidy vysadit.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii.

Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II včetně přípravku CoAprovel byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba přípravkem CoAprovel má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Lithium: kombinace lithia a přípravku CoAprovel se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Antidopingové testy: hydrochlorothiazid obsažený v tomto léčivém přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí přednostně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s těžkým renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotensin-II receptoru spojena s akutní hypotenzí, azotémií, oligurií anebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.5). Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Reakce z precitlivělosti na hydrochlorothiazid se může vyskytnout u kteréhokoli pacienta, bez ohledu na výskyt alergie nebo bronchiálního astmatu v anamnéze, nicméně je pravděpodobnější u pacientů s těmito chorobami v anamnéze.

V souvislosti s užíváním thiazidových diuretik byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Při podávání thiazidových diuretik se vyskytly případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se ukončení léčby. Pokud je nutné diuretika podat znovu, doporučuje se chránit odkryté části těla před sluncem nebo před umělým UVA zářením.

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Choroidální efuze, akutní myopie a akutní sekundární glaukom s uzavřeným úhlem: sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Hydrochlorothiazid je sulfonamid - při jeho užívání byly dosud hlášeny pouze jednotlivé případy akutního glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšíms vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou

léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze (viz bod 4.8).

Pomocné látky:

Přípravek CoAprovel 150 mg/12,5 mg potahované tablety obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek CoAprovel 150 mg/12,5 mg potahované tablety obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívatelé HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba CoAprovel vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná antihypertenziva: antihypertenzní účinek přípravku CoAprovel může být zvýšen při současné terapii jiným antihypertenzivem. Bezpečnost užívání irbesartanu a hydrochlorothiazidu (do výše dávky 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu) společně s jinými antihypertenzivy včetně blokátorů kalciového kanálu a beta-adrenergických blokátorů byla prokázána. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolémii a riziko hypotenze, pokud léčba irbesartanem s thiazidem nebo bez něj byla zahájena bez předchozí úpravy hypovolémie (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky s aliskirenem nebo inhibitory ACE: data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Lithium: při souběžném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin byly popsány případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně hlášeny s irbesartanem. Renální clearance lithia se navíc užíváním thiazidů snižuje, lze tedy očekávat zvýšené riziko toxicity i při podávání přípravku CoAprovel. Kombinace lithia a přípravku CoAprovel není proto doporučena (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je třeba pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku: ztráty draslíku způsobené podáváním hydrochlorothiazidu jsou zeslabeny kalium šetřícím účinkem irbesartanu. Nicméně, je třeba brát v úvahu, že vliv hydrochlorothiazidu na sérový draslík může být potencován jinými léčivými přípravky, které způsobují ztráty draslíku a hypokalémii (např. ostatní kaliuretická diuretika, laxancia, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G). Zkušenosti s jinými léčivými přípravky, které tlumí renin-angiotensinový systém, naopak ukazují, že souběžné podávání kalium šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli obsahujících draslík a jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat sérové hladiny draslíku (např. sodná sůl heparinu), může vést ke vzestupu sérového draslíku. U rizikových pacientů se doporučuje přiměřeně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, jejichž účinek je ovlivněn změnami sérové hladiny draslíku: pokud je CoAprovel podáván současně s léčivými přípravky, jejichž účinky mohou změny sérové hladiny draslíku ovlivnit (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se pravidelně hladinu sérového draslíku monitorovat.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky: jsou-li antagonisté angiotensinu II podáváni současně s nesteroidními antiflogistiky (např. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), může se objevit oslabení antihypertenzního účinku.

Jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotensinu II a NSAID může vést ke zvýšenému riziku zhoršování renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující sníženou funkcí ledvin. Tato kombinace by měla být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienty je třeba náležitě hydratovat a je třeba věnovat pozornost monitorování renálních funkcí po zahájení i v průběhu konkomitantní léčby.

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

Repaglinid: irbesartan má potenciál inhibovat OATP1B1. V klinické studii bylo hlášeno, že irbesartan zvýšil hodnoty C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8krát, respektive 1,3krát, pokud byl podáván 1 hodinu před repaglinidem. V jiné studii nebyly hlášeny žádné relevantní farmakokinetické interakce, pokud byly tyto dva léky podávány současně. Proto může být nutná úprava dávky antidiabetické léčby, jako je repaglinid (viz bod 4.4).

Další informace o interakcích hydrochlorothiazidu: k interakcím může dojít při souběžném podávání thiazidových diuretik s následujícími léčivými přípravky:

Alkohol: může dojít k zesílení ortostatické hypotenze;

Antidiabetika (perorální a inzulíny): může být nutná úprava dávkování antidiabetika (viz bod 4.4);

Kolestyraminové a colestipolové pryskyřice: v přítomnosti pryskyřičných iontoměničů se zhoršuje absorpce hydrochlorothiazidu. CoAprovel by se měl užívat nejméně jednu hodinu před nebo čtyři hodiny po užití těchto léčivých přípravků;

Kortikoidy, ACTH: může se zvýšit deplece elektrolytů, zvláště hypokalémie;

Digitalisové glykosidy: thiazidy způsobená hypokalémie nebo hypomagnezémie může vyvolat nástup digitalisem indukované srdeční arytmie (viz bod 4.4);

Nesteroidní antirevmatika: podání nesteroidního antirevmatika může u některých pacientů snížit diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidového diuretika;

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin): účinek vasopresorických aminů může být snížen, ale ne natolik, aby bránil jejich použití;

Nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin): účinek nedepolarizujících myorelaxancií může být hydrochlorothiazidem potencován;

Léčivé přípravky podávané při léčbě dny: vzhledem k tomu, že hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové, je někdy nutné upravit dávkování těchto léčivých přípravků. Může být nutné zvýšit dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonů. Při souběžném podávání s thiazidovými diuretiky se může zvýšit incidence reakcí z precitlivělosti na allopurinol;

Soli vápníku: thiazidová diuretika mohou zvýšit hladinu vápníku v séru vzhledem ke snížení exkrece. Pokud musí být předepsány vápníkové doplňky nebo vápník šetřící léčivé přípravky (např. terapie vitamínem D), hladiny vápníku v séru musí být monitorovány a následně upravit dávkování vápníku;

Karbamazepin: současné užívání karbamazepinu a hydrochlorothiazidu bylo spojeno s rizikem symptomatické hyponatremie. Při současném podávání těchto látek je nutno monitorovat elektrolyty. Pokud je to možné, měla by se použít jiná třída diuretik;

Jiné interakce: hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být zesílen thiazidy. Anticholinergní látky (např. atropin, beperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost thiazidových diuretik snížením gastrointestinální motility a zpomalením vyprazdňování žaludku. Thiazidy mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu. Thiazidy mohou snížit renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků (např. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Antagonisté angiotenzinu II (AIIRA)

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhých a třetích trimestrů těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovená, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

Je k dispozici pouze omezená zkušenost s užíváním hydrochlorothiazidu během těhotenství, zvláště během jeho prvního trimestru. Údaje ze studií na zvířatech jsou nedostatečné. Hydrochlorothiazid prochází placentou. Vzhledem k farmakologickému mechanismu účinku hydrochlorothiazidu může mít jeho použití ve druhém a třetím trimestru těhotenství za následek zhoršení feto-placentární perfúze a způsobit u plodu nebo novorozence reakce jako ikterus, porušení elektrolytové rovnováhy a trombocytopenii.

Hydrochlorothiazid se nemá užívat k léčbě gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie vzhledem k riziku poklesu objemu plazmy a hypoperfúze placenty bez pozitivního účinku na průběh choroby.

Hydrochlorothiazid se nemá používat k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen kromě vzácných případů, kdy nelze použít jinou léčbu.

Vzhledem k tomu, že CoAprovel obsahuje hydrochlorothiazid, není doporučen během prvního trimestru těhotenství. Před plánovaným těhotenstvím by měla být pacientka převedena na vhodnou alternativní léčbu.

Kojení

Antagonisté angiotenzinu II (AIIRA)

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku CoAprovel během kojení, CoAprovel se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka. Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid se vylučuje v malém množství do mateřského mléka. Thiazidy mohou ve vysokých dávkách způsobujících intenzivní diurézu snižovat produkci mléka. Užívání CoAprovel v období kojení se nedoporučuje. Pokud se CoAprovel během kojení užívá, mají být dávky co nejnížší.

Fertilita

Irbesartan neměl žádný vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do takových dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamických vlastností není pravděpodobné, že by CoAprovel ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba brát v úvahu, že při terapii hypertenze se někdy mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid:

V placebem kontrolovaných studiích se nežádoucí účinky vyskytly u 29,5% pacientů z 898 pacientů s hypertenzí, kteří byli léčeni různými dávkami irbesartanu/hydrochlorothiazidu (rozmezí 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly závratě (5,6%), únava (4,9%), nauzea/zvracení (1,8%) a abnormální močení (1,4%). Navíc byl ve studiích také často

pozorován zvýšený obsah močovinového dusíku v krvi (BUN) (2,3%), kreatinkinázy (1,7%) a kreatininu (1,1%).

Tabulka č.1 uvádí nežádoucí účinky zaznamenané ze spontánních hlášení a v placebem kontrolovaných studiích.

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně:

Velmi časté: ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné: ($< 1/10\,000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č.1: Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných studiích a ze spontánních hlášení		
<i>Vícenásobná vyšetření:</i>	Časté:	vzestup BUN, kreatininu a kreatinkinázy
	Méně časté:	pokles draslíku a sodíku v séru
<i>Srdeční poruchy:</i>	Méně časté:	synkopa, hypotenze, tachykardie, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závratě
	Méně časté:	ortostatické závratě
	Není známo:	bolesti hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Není známo:	tinitus
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Není známo:	kašel
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Časté:	nauzea/zvracení
	Méně časté:	průjem
	Není známo:	dyspepsie, dysgeusie
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	Časté:	abnormální močení
	Není známo:	porucha funkce ledvin včetně izolovaných případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Méně časté:	otoky končetin
	Není známo:	arthralgie, myalgie
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hyperkalémie
<i>Cévní poruchy:</i>	Méně časté:	návaly horka
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	Není známo:	případy hypersenzitivní reakce, jako je angioedém, vyrážka a kopřivka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Méně časté:	žloutenka
	Není známo:	hepatitida, abnormální jaterní funkce
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	Méně časté:	sexuální dysfunkce, změny libida

Další informace k jednotlivým složkám: k nežádoucím účinkům kombinovaného přípravku, které jsou uvedeny výše, navíc patří nežádoucí reakce již dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku. Tyto nežádoucí účinky jsou i potenciálními nežádoucími reakcemi přípravku CoAprovel. Tabulky č.2 a č.3 viz níže, detailně udávají nežádoucí účinky zaznamenané pro jednotlivé složky přípravku CoAprovel.

Tabulka č.2: Nežádoucí účinky hlášené při užití samotného irbesartanu		
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	Není známo:	anémie, trombocytopenie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Méně časté:	bolest na hrudi
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo:	anafylaktická reakce, včetně anafylaktického šoku
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hypoglykemie
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Vzácné	intestinální angioedém

Tabulka č.3: Nežádoucí účinky pozorované při podávání samotného hydrochlorthiazidu

<i>Vícenásobná vyšetření</i>	Není známo:	elektrolytová dysbalance (včetně hypokalémie a hyponatrémie, viz bod 4.4), hyperurikémie, glykosurie, hyperglykémie, vzestup hladiny cholesterolu a triacylglycerolů
<i>Srdeční poruchy:</i>	Není známo:	srdeční arytmie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	Není známo:	aplastická anémie, útlum kostní dřeně, neutropénie/agranulocytóza, hemolytická anémie, leukopénie, trombocytopénie
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Není známo:	závratě, parestézie, pocit na omdlení, neklid
<i>Poruchy oka:</i>	Není známo:	přechodné poruchy vidění, žluté vidění, akutní myopie a akutní sekundární glaukom uzavřeného úhlu, choroidální efuze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Velmi vzácné:	syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
	Není známo:	dechová tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Není známo:	pankreatitida, anorexie, průjem, zácpa, podráždění žaludeční sliznice, sialoadenitida, ztráta chuti
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Není známo:	intersticiální nefritida, renální dysfunkce
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Není známo:	anafylaktické reakce, toxická epidermální nekrolýza, nekrotizující angitida (vaskulitida, kožní vaskulitida), reakce podobné kožnímu lupus erytematodes, reaktivace kožního lupus erytematodes, fotosenzitivní reakce, vyrážka, kopřivka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Není známo:	slabost, svalový spasmus
<i>Cévní poruchy:</i>	Není známo:	posturální hypotenze
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Není známo:	horečka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	žloutenka (intrahepatální cholestatická žloutenka)
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	Není známo:	deprese, poruchy spánku
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)</i>	Není známo:	<u>Nemelanomové kožní nádory</u> (<u>bazaliomy</u> a <u>spinaliomy</u>)

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Na dávce závislé nežádoucí účinky hydrochlorothiazidu (zejména poruchy elektrolytů) se mohou při titraci hydrochlorothiazidu zvyšovat.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Není k dispozici žádná specifická informace o léčbě předávkování přípravkem CoAprovel. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době, která uběhla od požití a na závažnosti příznaků. Doporučená opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné i podání aktivního uhlí. Opakovaně je nutno monitorovat sérové hladiny elektrolytů a kreatininu. Pokud dojde k hypotenzi, je třeba pacienta umístit do pozice nznak a rychle podat náhrady solí a tekutin.

Jako nejpravděpodobnější příznaky předávkování irbesartanem lze očekávat hypotenzi a tachykardii; může se ale objevit i bradykardie.

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratací v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější příznaky a známky předávkování jsou (nauzea) a somnolence. Hypokalémie může vyvolat svalové (spasmy) a/nebo zhoršit srdeční arytmie při současném podávání digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmik.

Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou. Do jaké míry lze hemodialýzou odstranit hydrochlorothiazid, nebylo stanoveno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, kombinace
ATC kód: C09DA04.

Mechanismus účinku

CoAprovel je kombinací antagonisty receptoru pro angiotensin-II, irbesartanu a thiazidového diuretika hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak ve větší míře než kterákoli z obou látek samostatně.

Irbesartan je silně působící, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (subtyp AT₁). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT₁ receptorem, bez ohledu na zdroj nebo způsob syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonistické ovlivnění receptorů pro angiotensin-II (AT₁) vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Sérové hladiny draslíku nejsou u pacientů bez rizika elektrolytové dysbalance samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny (viz body 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan nevyžaduje metabolickou aktivaci, aby byl účinný.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Thiazidy působí na renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů a přímo zvyšují exkreci sodíku a chloridu v přibližně stejných množstvích. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plazmy, zvyšuje účinek plazmatického reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu, v důsledku toho stoupají ztráty draslíku a bikarbonátů močí a dochází k poklesu hladiny draslíku v séru. Předpokládá se, že současné podávání irbesartanu brání blokádou renin-angiotensin-aldosteronového systému ztrátám draslíku způsobeným thiazidovými diuretiky. U hydrochlorothiazidu se nástup diuretického účinku objeví za 2 hodiny, diuréza dosáhne svého maxima asi za 4 hodiny a účinek trvá přibližně 6-12 hodin.

Kombinace hydrochlorothiazidu a irbesartanu způsobuje na dávce závislé aditivní snížení krevního tlaku v celém terapeutickém rozmezí obou látek. Přidání 12,5 mg hydrochlorothiazidu k dávce 300 mg irbesartanu jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven samotným irbesartanem 300 mg, vedlo k dalšímu poklesu diastolického krevního tlaku o 6,1 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo měřeno v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání). Kombinace 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu vedla k celkovému snížení systolického/diastolického tlaku až o 13,6/11,5 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Omezená klinická data (7 z 22 pacientů) ukazují, že pacienti nereagující na kombinaci 300 mg/12,5 mg mohou dosáhnout klinické odpovědi po zvýšení dávky na 300 mg/25 mg. U těchto pacientů byl pozorován zvýšený hypotenzní účinek jak pro systolický krevní tlak (SBP) tak pro diastolický krevní tlak (DBP) (13,3 respektive 8,3 mmHg).

U pacientů s mírnou až střední hypertenzí vyvolala dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu podávaná jedenkrát denně průměrný pokles tlaku měřený v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání) o 12,9/6,9 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo. Maximální hodnoty byly naměřeny po 3-6 hodinách. Při ambulantním monitorování krevního tlaku bylo při kombinaci 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu užívané jednou denně dosaženo konzistentního poklesu krevního tlaku po dobu 24 hodin. Průměrné 24hodinové snížení systolického a diastolického tlaku ve srovnání s placebem činilo 15,8/10,0 mmHg. Při měřeních v rámci ambulantního sledování krevního tlaku byl rozdíl mezi minimálním a maximálním účinkem přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg 100 %. Při měření manžetovým tonometrem během návštěvy v ordinaci dosahoval u přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg minimální účinek 68 % maximálního účinku a u přípravku CoAprovel 300 mg/12,5 mg dosahoval minimální účinek 76 % maximálního účinku. Tento 24hodinový účinek byl pozorován bez nadměrného poklesu tlaku v okamžiku maximálního účinku a odpovídá bezpečnému a efektivnímu snižování krevního tlaku při dávkování jednou denně.

U pacientů, u kterých nebyl TK dostatečně upraven dávkou 25 mg hydrochlorothiazidu, vyvolalo přidání irbesartanu další snížení systolického a diastolického tlaku v průměru o 11,1/7,2 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Hypotenzní účinek irbesartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem se projeví po první dávce, značně se rozvine do 1-2 týdnů a maximální efekt se dostaví za 6-8 týdnů. V dlouhodobých studiích následného sledování přetrvával účinek kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po dobu jednoho roku. Výskyt rebound hypertenze nebyl u irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu pozorován, i když specificky studován tento fenomén u přípravku CoAprovel nebyl.

Vliv kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu na morbiditu a mortalitu nebyl studován. Epidemiologické studie prokázaly, že dlouhodobé podávání hydrochlorothiazidu snižuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.

Odpověď na CoAprovel není ovlivněna věkem ani pohlavím. Podobně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin, pacienti černé pleti s hypertenzí mají zřetelně nižší odpověď na monoterapii irbesartanem. Pokud je irbesartan podáván současně s nízkou dávkou (např. 12,5 mg denně) hydrochlorothiazidu, antihypertenzní účinek u pacientů černé pleti se blíží účinku u pacientů ostatních ras.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku CoAprovel jako počáteční terapie u těžké hypertenze (definovaná hodnotou diastolického tlaku v sedě ($SeDBP$) ≥ 110 mmHg) byla hodnocena v 8týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, léčivou látkou kontrolované studii s paralelními rameny. Celkem bylo randomizováno 697 pacientů v poměru 2:1 buď k léčbě kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg nebo k léčbě irbesartanem 150 mg a po týdnů byly dávky systematicky zvýšeny (předtím byla vyhodnocena odpověď na nižší dávku) na irbesartan/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg anebo na 300 mg irbesartanu.

Studie zahrnovala 58 % mužů. Průměrný věk pacientů byl 52,5 let, 13 % bylo ≥ 65 let a pouze 2 % pacientů bylo ≥ 75 let. Dvanáct procent (12 %) pacientů byli diabetici, 34 % mělo hyperlipidémii a nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním byla stabilní angina pectoris u 3,5 % účastníků.

Primárním cílem této studie bylo porovnat poměr pacientů, u nichž v Týdnu 5 léčby byl SeDBP upraven (SeDBP < 90 mmHg). Čtyřicet sedm procent (47,2 %) pacientů užívajících kombinaci dosáhlo SeDBP v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu) (*trough*) < 90 mmHg ve srovnání s 33,2 % pacientů užívajících irbesartan ($p = 0,0005$). Střední výchozí hodnota krevního tlaku byla asi 176/113 mmHg v každé léčebné skupině a po pěti týdnech byl pokles SeSBP/SeDBP 30,8/24,0 mmHg ve skupině irbesartan/hydrochlorothiazid a 21,1/19,3 mmHg ve skupině irbesartan ($p < 0,0001$).

Typy a incidence nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených kombinací byly podobné profilu nežádoucích účinků u pacientů na monoterapii. Během 8týdenního léčebného období nebyl v žádné z léčebných skupin zaznamenán výskyt synkopy. Jako nežádoucí účinky byly hlášeny hypotenze u 0,6 % pacientů na kombinaci a u 0 % pacientů na monoterapii a závratě u 2,8 % pacientů na kombinaci a u 3,1 % pacientů na monoterapii.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE i blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Nemelanomový kožní nádor:

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách

(~25,000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100,000 mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika hydrochlorothiazidu ani irbesartanu není při jejich současném podávání neovlivněna.

Absorpce

Irbesartan a hydrochlorothiazid jsou perorálně účinné látky, pro jejichž účinek není nutná biotransformace. Po perorálním podání přípravku CoAprovel činí absolutní biologická dostupnost irbesartanu 60 – 80 % a hydrochlorothiazidu 50 – 80 %. Potrava nemá na biologickou dostupnost přípravku CoAprovel vliv. Maximální plazmatické koncentrace se objevují 1,5 - 2 hodiny po podání u irbesartanu, resp. 1 - 2,5 hodin u hydrochlorothiazidu.

Distribuce

Irbesartan se na plazmatické proteiny váže přibližně z 96 %, jeho vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Jeho distribuční objem je 53 - 93 litrů. Hydrochlorothiazid se na plazmatické proteiny váže z 68 % a jeho distribuční objem činí 0,83 - 1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu vykazuje lineární závislost odpovídající velikosti dávky v rozmezí 10 až 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Celková clearance a renální clearance činí 157 - 176, resp. 3,0 - 3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11 - 15 hodin. Rovnovážných koncentrací je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze pozorovat omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě (< 20 %). V jedné studii byly u hypertoniků zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Není třeba upravovat dávkování speciálně pro ženy. Hodnoty AUC a C_{max} byly o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18 - 40 let). Terminální eliminační poločas se však významně nelišil. U starších osob není nutná úprava dávkování. Průměrný plazmatický poločas hydrochlorothiazidu se udává v rozmezí 5 - 15 hodin.

Biotransformace

Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu připadá asi 80 - 85% radioaktivity cirkulující v plazmě na nezměněný irbesartan. Irbesartan se metabolizuje v játrech glukuronidací a oxidací. Hlavní cirkulující metabolit je irbesartan glukuronid (přibližně 6 %). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan je primárně oxidován cytochromem P 450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam.

Eliminace

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu lze asi 20 % radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2 % se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan. Hydrochlorothiazid není metabolizován, ale je rychle vylučován ledvinami. Alespoň 61 % perorální dávky se vyloučí v nezměněné formě během 24 hodin. Hydrochlorothiazid prochází placentární bariérou, ale neprochází hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mléka.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan nelze odstranit dialýzou. U pacientů s clearence kreatininu < 20 ml/min se uvádí vzestup eliminačního poločasu hydrochlorothiazidu na 21 hodin.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorothiazid

Výsledky na potkanech a makacích ve studiích trvajících až 6 měsíců, ukázaly, že podávání kombinace nezvýšilo žádnou z hlášených toxicit jednotlivých složek, ani nevyvolalo žádné nové toxicity. Navíc nebyly pozorovány žádné toxikologicky synergické účinky.

U kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid nebyla prokázána mutagenita ani klastogenita. Kancerogenní potenciál kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu nebyl ve studiích na zvířatech hodnocen.

Účinky kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid na fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny. Při podávání kombinace irbesartan a hydrochlorothiazid potkanům nebyly při dávkách toxických pro matku pozorovány žádné teratogenní účinky.

Irbesartan

V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu snížení erytrocytárních parametrů. Velmi vysoké dávky vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků a tyto změny byly hodnoceny jako sekundární projevy hypotenzního účinku irbesartanu, který způsobil snížení renální perfúze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny se považují za kauzálně spojené s farmakologickým účinkem irbesartanu s malým klinickým významem.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenicita ani kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny. Studie na zvířatech s irbesartanem prokázaly přechodné toxické účinky (rozšíření ledviných pánviček, hydroureter nebo subkutánní edém) u plodů potkanů, které po narození vymizely. U králíků byl zaznamenán potrat nebo časná resorpce při dávkách způsobujících významnou maternální toxicitu, včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo králíků zjištěny nebyly. Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů.

Hydrochlorothiazid

V některých experimentálních modelech byly pozorovány nejednoznačné známky genotoxicity nebo kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
Monohydrát laktosy

Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Hypromelosa
Oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:
Monohydrát laktosy
Hypromelosa
Oxid titaničitý
Makrogol 3000
Červený a žlutý oxid železitý
Karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 14 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 28 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 30 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 56 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 84 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 90 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 98 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 56 x 1 potahovanou tabletu v PVC/PVDC/Aluminiových perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

EU/1/98/086/011-015

EU/1/98/086/021

EU/1/98/086/029

EU/1/98/086/032

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. října 1998

Datum posledního prodloužení: 01. října 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CoAprovel 300 mg/12,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 89,5 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Broskvová, bikonvexní, oválná tableta, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2876 na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčení esenciální hypertenze.

Tato fixní dávková kombinace je určena pro dospělé pacienty, u nichž nelze adekvátní úpravy krevního tlaku dosáhnout irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem podanými samostatně (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

CoAprovel se užívá jednou denně, spolu s jídlem nebo bez jídla.

Dávku je možno titrovat pomocí jednotlivých složek (tj. irbesartanu a hydrochlorothiazidu).

Tam, kde je to z klinického hlediska vhodné, lze zvážit i přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním samotného hydrochlorothiazidu nebo irbesartanu v dávce 150 mg;
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním 300 mg irbesartanu nebo přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Vyšší dávky než 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu jednou denně se nedoporučují.

Je-li to nutné, lze CoAprovel podávat v kombinaci s dalším antihypertenzním léčivým přípravkem (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k obsahu hydrochlorothiazidu se CoAprovel nedoporučuje u pacientů s těžkou renální dysfunkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min). U těchto pacientů se dává přednost kličkovým diuretikům před thiazidy. U pacientů s poruchou funkce ledvin, u nichž je clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, není úprava dávkování nutná (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater

CoAprovel není vhodný pro podávání pacientům s těžkou poruchou funkce jater. Použití thiazidů u pacientů se zhoršenou funkcí jater vyžaduje zvláštní opatrnost. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávkování přípravku CoAprovel nutná (viz bod 4.3).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku CoAprovel.

Pediatrická populace

CoAprovel není doporučen pro podávání dětem a mladistvým, jelikož bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Pro perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo jiné látky odvozené od sulfonamidů (hydrochlorothiazid patří k sulfonamidovým látkám)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)
- Refrakterní (hypokalcémie), hyperkalcémie
- Těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza
- Současné užívání přípravku CoAprovel s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60$ ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypotenze - Pacienti s hypovolémií: CoAprovel vzácně způsobuje symptomatickou hypotenzi u hypertoniků bez jiných rizikových faktorů pro hypotenzi. Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s hypovolémií a/nebo se sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjmech nebo zvracení. Tyto stavy je třeba upravit před zahájením terapie přípravkem CoAprovel.

Stenóza renální arterie - Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a selhání ledvin, jestliže jsou léčeni inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty receptoru pro angiotensin-II. Tento účinek není u přípravku CoAprovel doložen, ale je třeba jeho možnost brát v úvahu.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin: je-li CoAprovel podáván pacientům s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelně monitorovat hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové v séru. S podáváním přípravku CoAprovel pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti. CoAprovel nelze podávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se může objevit azotémie v důsledku podání thiazidového diuretika. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min není úprava dávkování nutná. Nicméně, podávání této fixní kombinace pacientům s mírnou až středně těžkou

poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) vyžaduje zvláštní opatrnost.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Porucha funkce jater: vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivní jaterní chorobou mohou i malé změny ve vodní a elektrolytové rovnováze způsobit jaterní kóma, je nutné v takových případech podávat thiazidy se zvláštní opatrností. S podáváním přípravku CoAprovel pacientům s poruchou funkce jater nejsou žádné klinické zkušenosti.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: pacienti s primárním aldosteronismem obecně nereagují na antihypertenziva, která působí inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku CoAprovel se proto nedoporučuje.

Metabolické a endokrinní účinky: thiazidová terapie může zhoršit glukózovou toleranci.. Během terapie thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus. Irbesartan může vyvolat hypoglykémii, zejména u diabetických pacientů. U pacientů léčených inzulínem nebo antidiabetiky je třeba zvážit vhodné monitorování hladiny glukosy v krvi; pokud je to indikováno, může být nutná úprava dávky inzulínu nebo antidiabetik (viz bod 4.5).

S terapií thiazidovými diuretiky bývá spojen vzestup hladin cholesterolu a triglyceridů; nicméně u dávky 12,5 mg, která je obsažena v přípravku CoAprovel, nebyly tyto účinky hlášeny žádné nebo pouze minimální.

U některých pacientů může thiazidová terapie vyvolat vznik hyperurikémie, případně dny.

Poruchy rovnováhy elektrolytů: stejně jako u všech pacientů léčených diuretiky je vhodné v přiměřených intervalech pravidelně vyšetřovat hladiny elektrolytů v séru .

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobit poruchy vodní nebo elektrolytové rovnováhy (hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremická alkalóza). Mezi varovné příznaky těchto poruch patří sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální obtíže jako nauzea a zvracení.

Při užívání thiazidových diuretik se sice hypokalémie může vyvinout, ale současné podávání irbesartanu může tuto hypokalémii naopak tlumit. Riziko hypokalémie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů, kterým je podávána nepřiměřená perorální dávka elektrolytů a u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni kortikoidy nebo ACTH. Irbesartanová složka přípravku CoAprovel může naopak způsobit hyperkalemii, zvláště v přítomnosti renálního poškození a/nebo srdečního selhání a diabetes mellitus. U rizikových pacientů se doporučuje adekvátní monitorování kalémie. Proto je třeba při kombinacích přípravku CoAprovel s kalium šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky a náhradami soli obsahujícími draslík postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Není prokázáno, že by irbesartan snižoval hyponatrémii způsobenou diuretiky. Deficit chloridů bývá mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Thiazidy mohou snížit vylučování vápníku močí a způsobit tak mírný přechodný vzestup hladiny vápníku v séru i v případě absence jakékoli poruchy vápníkového metabolismu. Výrazná hyperkalcémie může být dokladem skrytého hyperparathyreoidismu. Před vyšetřením funkce příštítných tělísek je třeba thiazidy vysadit.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii.

Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II včetně přípravku CoAprovel byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba přípravkem CoAprovel má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Lithium: kombinace lithia a přípravku CoAprovel se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Antidopingové testy: hydrochlorothiazid obsažený v tomto léčivém přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí přednostně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s těžkým renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotensin-II receptoru spojena s akutní hypotenzí, azotémií, oligurií anebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.5). Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Reakce z přecitlivělosti na hydrochlorothiazid se může vyskytnout u kteréhokoli pacienta, bez ohledu na výskyt alergie nebo bronchiálního astmatu v anamnéze, nicméně je pravděpodobnější u pacientů s těmito chorobami v anamnéze.

V souvislosti s užíváním thiazidových diuretik byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Při podávání thiazidových diuretik se vyskytly případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se ukončení léčby. Pokud je nutné diuretika podat znovu, doporučuje se chránit odkryté části těla před sluncem nebo před umělým UVA zářením.

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Choroidální efuze, akutní myopie a akutní sekundární glaukom s uzavřeným úhlem: sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Hydrochlorothiazid je sulfonamid - při jeho užívání byly dosud hlášeny pouze jednotlivé případy akutního glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může

vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšíms vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážít rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze (viz bod 4.8).

Pomocné látky:

Přípravek CoAprovel 300 mg/12,5 mg potahované tablety obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek CoAprovel 300 mg/12,5 mg potahované tablety obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba CoAprovel vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná antihypertenziva: antihypertenzní účinek přípravku CoAprovel může být zvýšen při současné terapii jiným antihypertenzivem. Bezpečnost užívání irbesartanu a hydrochlorothiazidu (do výše dávky 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu) společně s jinými antihypertenzivy včetně blokátorů kalciového kanálu a beta-adrenergických blokátorů byla prokázána. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolémii a riziko hypotenze, pokud léčba irbesartanem s thiazidem nebo bez něj byla zahájena bez předchozí úpravy hypovolémie (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky s aliskirenem nebo inhibitory ACE: data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Lithium: při souběžném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin byly popsány případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně hlášeny s irbesartanem. Renální clearance lithia se navíc užíváním thiazidů snižuje, lze tedy očekávat zvýšené riziko toxicity i při podávání přípravku CoAprovel. Kombinace lithia a

přípravku CoAprovel není proto doporučena (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je třeba pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku: ztráty draslíku způsobené podáváním hydrochlorothiazidu jsou zeslabeny kalium šetřícím účinkem irbesartanu. Nicméně, je třeba brát v úvahu, že vliv hydrochlorothiazidu na sérový draslík může být potencován jinými léčivými přípravky, které způsobují ztráty draslíku a hypokalémii (např. ostatní kaliuretická diuretika, laxancia, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G). Zkušenosti s jinými léčivými přípravky, které tlumí renin-angiotensinový systém, naopak ukazují, že souběžné podávání kalium šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli obsahujících draslík a jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat sérové hladiny draslíku (např. sodná sůl heparinu), může vést ke vzestupu sérového draslíku. U rizikových pacientů se doporučuje přiměřeně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, jejichž účinek je ovlivněn změnami sérové hladiny draslíku: pokud je CoAprovel podáván současně s léčivými přípravky, jejichž účinky mohou změny sérové hladiny draslíku ovlivnit (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se pravidelně hladinu sérového draslíku monitorovat.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky: jsou-li antagonisté angiotensinu II podáváni současně s nesteroidními antiflogistiky (např. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), může se objevit oslabení antihypertenzního účinku.

Jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotensinu II a NSAID může vést ke zvýšenému riziku zhoršování renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující sníženou funkcí ledvin. Tato kombinace by měla být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienty je třeba náležitě hydratovat a je třeba věnovat pozornost monitorování renálních funkcí po zahájení i v průběhu konkomitantní léčby.

Repaglinid: irbesartan má potenciál inhibovat OATP1B1. V klinické studii bylo hlášeno, že irbesartan zvýšil hodnoty C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8krát, respektive 1,3krát, pokud byl podáván 1 hodinu před repaglinidem. V jiné studii nebyly hlášeny žádné relevantní farmakokinetické interakce, pokud byly tyto dva léky podávány současně. Proto může být nutná úprava dávky antidiabetické léčby, jako je repaglinid (viz bod 4.4).

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

Další informace o interakcích hydrochlorothiazidu: k interakcím může dojít při souběžném podávání thiazidových diuretik s následujícími léčivými přípravky:

Alkohol: může dojít k zesílení ortostatické hypotenze;

Antidiabetika (perorální a inzulin): může být nutná úprava dávkování antidiabetika (viz bod 4.4);

Kolestyraminové a colestipolové pryskyřice: v přítomnosti pryskyřičných iontoměničů se zhoršuje absorpce hydrochlorothiazidu. CoAprovel by se měl užívat nejméně jednu hodinu před nebo čtyři hodiny po užití těchto léčivých přípravků;

Kortikoidy, ACTH: může se zvýšit deplece elektrolytů, zvláště hypokalémie;

Digitalisové glykosidy: thiazidy způsobená hypokalémie nebo hypomagnezémie může vyvolat nástup digitalisem indukované srdeční arytmie (viz bod 4.4);

Nesteroidní antirevmatika: podání nesteroidního antirevmatika může u některých pacientů snížit diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidového diuretika;

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin): účinek vasopresorických aminů může být snížen, ale ne natolik, aby bránil jejich použití;

Nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin): účinek nedepolarizujících myorelaxancií může být hydrochlorothiazidem potencován;

Léčivé přípravky podávané při léčbě dny: vzhledem k tomu, že hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové, je někdy nutné upravit dávkování těchto léčivých přípravků. Může být nutné zvýšit dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonů. Při souběžném podávání s thiazidovými diuretiky se může zvýšit incidence reakcí z přecitlivělosti na allopurinol;

Soli vápníku: thiazidová diuretika mohou zvýšit hladinu vápníku v séru vzhledem ke snížení exkrece. Pokud musí být předepsány vápníkové doplňky nebo vápník šetřící léčivé přípravky (např. terapie vitaminem D), hladiny vápníku v séru musí být monitorovány a následně upravit dávkování vápníku;

Karbamazepin: současné užívání karbamazepinu a hydrochlorothiazidu bylo spojeno s rizikem symptomatické hyponatremie. Při současném podávání těchto látek je nutno monitorovat elektrolyty. Pokud je to možné, měla by se použít jiná třída diuretik;

Jiné interakce: hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být zesílen thiazidy. Anticholinergní látky (např. atropin, beperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost thiazidových diuretik snížením gastrointestinální motility a zpomalením vyprazdňování žaludku. Thiazidy mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu. Thiazidy mohou snížit renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků (např. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Antagonisté angiotenzinu II (AIIRAs)

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhých a třetích trimestrů těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

Je k dispozici pouze omezená zkušenost s užíváním hydrochlorothiazidu během těhotenství, zvláště během jeho prvního trimestru. Údaje ze studií na zvířatech jsou nedostatečné. Hydrochlorothiazid prochází placentou. Vzhledem k farmakologickému mechanismu účinku hydrochlorothiazidu může mít jeho použití ve druhém a třetím trimestru těhotenství za následek zhoršení feto-placentární perfúze a způsobit u plodu nebo novorozence reakce jako ikterus, porušení elektrolytové rovnováhy a trombocytopenii.

Hydrochlorothiazid se nemá užívat k léčbě gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie vzhledem k riziku poklesu objemu plazmy a hypoperfúze placenty bez pozitivního účinku na průběh choroby.

Hydrochlorothiazid se nemá používat k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen kromě vzácných případů, kdy nelze použít jinou léčbu.

Vzhledem k tomu, že CoAprovel obsahuje hydrochlorothiazid, není doporučen během prvního trimestru těhotenství. Před plánovaným těhotenstvím by měla být pacientka převedena na vhodnou alternativní léčbu.

Kojení

Antagonisté angiotenzinu II (AIIRA)

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku CoAprovel během kojení, CoAprovel se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka. Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid se vylučuje v malém množství do mateřského mléka. Thiazidy mohou ve vysokých dávkách způsobujících intenzivní diurézu snižovat produkci mléka. Užívání CoAprovel v období kojení se nedoporučuje. Pokud se CoAprovel během kojení užívá, mají být dávky co nejnížší.

Fertilita

Irbesartan neměl žádný vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do takových dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamických vlastností není pravděpodobné, že by CoAprovel ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba brát v úvahu, že při terapii hypertenze se někdy mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid:

V placebem kontrolovaných studiích se nežádoucí účinky vyskytly u 29,5% pacientů z 898 pacientů s hypertenzí, kteří byli léčeni různými dávkami irbesartanu/hydrochlorothiazidu (rozmezí

37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly závratě (5,6%), únava (4,9%), nauzea/zvracení (1,8%) a abnormální močení (1,4%). Navíc byl ve studiích také často pozorován zvýšený obsah močovinnového dusíku v krvi (BUN) (2,3%), kreatinkinázy (1,7%) a kreatininu (1,1%).

Tabulka č.1 uvádí nežádoucí účinky zaznamenané ze spontánních hlášení a v placebem kontrolovaných studiích.

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně:

Velmi časté: ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné: ($< 1/10\,000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č.1: Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných studiích a ze spontánních hlášení		
<i>Vícenásobná vyšetření:</i>	Časté:	vzestup BUN, kreatininu a kreatinkinázy
	Méně časté:	pokles draslíku a sodíku v séru
<i>Srdeční poruchy:</i>	Méně časté:	synkopa, hypotenze, tachykardie, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závratě
	Méně časté:	ortostatické závratě
	Není známo:	bolesti hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Není známo:	tinitus
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Není známo:	kašel
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Časté:	nauzea/zvracení
	Méně časté:	průjem
	Není známo:	dyspepsie, dysgeusie
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	Časté:	abnormální močení
	Není známo:	porucha funkce ledvin včetně izolovaných případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Méně časté:	otoky končetin
	Není známo:	arthralgie, myalgie
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hyperkalémie
<i>Cévní poruchy:</i>	Méně časté:	návaly horka
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	Není známo:	případy hypersenzitivní reakce, jako je angioedém, vyrážka a kopřivka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Méně časté:	žloutenka
	Není známo:	hepatitida, abnormální jaterní funkce
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	Méně časté:	sexuální dysfunkce, změny libida

Další informace k jednotlivým složkám: k nežádoucím účinkům kombinovaného přípravku, které jsou uvedeny výše, navíc patří nežádoucí reakce již dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku. Tyto nežádoucí účinky jsou i potenciálními nežádoucími reakcemi přípravku CoAprovel. Tabulky č.2 a č.3 viz níže, detailně udávají nežádoucí účinky zaznamenané pro jednotlivé složky přípravku CoAprovel.

Tabulka č.2: Nežádoucí účinky hlášené při užití samotného irbesartanu		
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	Není známo:	anémie, trombocytopenie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Méně časté:	bolest na hrudi
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo:	anafylaktická reakce, včetně anafylaktického šoku
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hypoglykemie

<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Vzácné	intestinální angioedém
Tabulka č.3: Nežádoucí účinky pozorované při podávání samotného hydrochlorthiazidu		
<i>Vícenásobná vyšetření</i>	Není známo:	elektrolytová dysbalance (včetně hypokalémie a hyponatrémie, viz bod 4.4), hyperurikémie, glykosurie, hyperglykémie, vzestup hladiny cholesterolu a triacylglycerolů
<i>Srdeční poruchy:</i>	Není známo:	srdeční arytmie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	Není známo:	aplastická anémie, útlum kostní dřeně, neutropénie/agranulocytóza, hemolytická anémie, leukopénie, trombocytopénie
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Není známo:	závratě, parestézie, pocit na omdlení, neklid
<i>Poruchy oka:</i>	Není známo:	přechodné poruchy vidění, žluté vidění, akutní myopie a akutní sekundární glaukom uzavřeného úhlu, choroidální efuze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Velmi vzácné:	syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
	Není známo:	dechová tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Není známo:	pankreatitida, anorexie, průjem, zácpa, podráždění žaludeční sliznice, sialoadenitida, ztráta chuti
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Není známo:	intersticiální nefritida, renální dysfunkce
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Není známo:	anafylaktické reakce, toxická epidermální nekrolýza, nekrotizující angitida (vaskulitida, kožní vaskulitida), reakce podobné kožnímu lupus erytematodes, reaktivace kožního lupus erytematodes, fotosenzitivní reakce, vyrážka, kopřivka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Není známo:	slabost, svalový spasmus
<i>Cévní poruchy:</i>	Není známo:	posturální hypotenze
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Není známo:	horečka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	žloutenka (intrahepatální cholestatická žloutenka)
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	Není známo:	deprese, poruchy spánku
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)</i>	Není známo:	<u>Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)</u>

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Na dávce závislé nežádoucí účinky hydrochlorothiazidu (zejména poruchy elektrolytů) se mohou při titraci hydrochlorothiazidu zvyšovat.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Není k dispozici žádná specifická informace o léčbě předávkování přípravkem CoAprovel. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době, která uběhla od požití a na závažnosti příznaků. Doporučená opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné i podání aktivního uhlí. Opakovaně je nutno monitorovat sérové hladiny elektrolytů a kreatininu. Pokud dojde k hypotenzi, je třeba pacienta umístit do poziceznak a rychle podat náhrady solí a tekutin.

Jako nejpravděpodobnější příznaky předávkování irbesartanem lze očekávat hypotenzi a tachykardii; může se ale objevit i bradykardie.

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratací v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější příznaky a známky předávkování jsou (nauzea) a somnolence. Hypokalémie může vyvolat svalové (spasmy) a/nebo zhoršit srdeční arytmiie při současném podávání digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmik.

Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou. Do jaké míry lze hemodialýzou odstranit hydrochlorothiazid, nebylo stanoveno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, kombinace
ATC kód: C09DA04.

Mechanismus účinku

CoAprovel je kombinací antagonisty receptoru pro angiotensin-II, irbesartanu a thiazidového diuretika hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak ve větší míře než kterákoli z obou látek samostatně.

Irbesartan je silně působící, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (subtyp AT₁). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT₁ receptorem, bez ohledu na zdroj nebo způsob syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonistické ovlivnění receptorů pro angiotensin-II (AT₁) vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Sérové hladiny draslíku nejsou u pacientů bez rizika elektrolytové dysbalance samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny (viz body 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan nevyžaduje metabolickou aktivaci, aby byl účinný.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Thiazidy působí na renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů a přímo zvyšují exkreci sodíku a chloridu v přibližně stejných množstvích. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plazmy, zvyšuje účinek plazmatického reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu, v důsledku toho stoupají ztráty draslíku a bikarbonátů močí a dochází k poklesu hladiny

draslíku v séru. Předpokládá se, že současné podávání irbesartanu brání bloádou renin-angiotensin-aldosteronového systému ztrátám draslíku způsobeným thiazidovými diuretiky. U hydrochlorothiazidu se nástup diuretického účinku objeví za 2 hodiny, diuréza dosáhne svého maxima asi za 4 hodiny a účinek trvá přibližně 6-12 hodin.

Kombinace hydrochlorothiazidu a irbesartanu způsobuje na dávce závislé aditivní snížení krevního tlaku v celém terapeutickém rozmezí obou látek. Přidání 12,5 mg hydrochlorothiazidu k dávce 300 mg irbesartanu jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven samotným irbesartanem 300 mg, vedlo k dalšímu poklesu diastolického krevního tlaku o 6,1 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo měřeno v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání). Kombinace 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu vedla k celkovému snížení systolického/diastolického tlaku až o 13,6/11,5 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Omezená klinická data (7 z 22 pacientů) ukazují, že pacienti nereagující na kombinaci 300 mg/12,5 mg mohou dosáhnout klinické odpovědi po zvýšení dávky na 300 mg/25 mg. U těchto pacientů byl pozorován zvýšený hypotenzní účinek jak pro systolický krevní tlak (SBP) tak pro diastolický krevní tlak (DBP) (13,3 respektive 8,3 mmHg).

U pacientů s mírnou až střední hypertenzí vyvolala dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu podávaná jedenkrát denně průměrný pokles tlaku měřený v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání) o 12,9/6,9 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo. Maximální hodnoty byly naměřeny po 3-6 hodinách. Při ambulantním monitorování krevního tlaku bylo při kombinaci 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu užívané jednou denně dosaženo konzistentního poklesu krevního tlaku po dobu 24 hodin. Průměrné 24hodinové snížení systolického a diastolického tlaku ve srovnání s placebem činilo 15,8/10,0 mmHg. Při měřeních v rámci ambulantního sledování krevního tlaku byl rozdíl mezi minimálním a maximálním účinkem přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg 100 %. Při měření manžetovým tonometrem během návštěvy v ordinaci dosahoval u přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg minimální účinek 68 % maximálního účinku a u přípravku CoAprovel 300 mg/12,5 mg dosahoval minimální účinek 76 % maximálního účinku. Tento 24hodinový účinek byl pozorován bez nadměrného poklesu tlaku v okamžiku maximálního účinku a odpovídá bezpečnému a efektivnímu snižování krevního tlaku při dávkování jednou denně.

U pacientů, u kterých nebyl TK dostatečně upraven dávkou 25 mg hydrochlorothiazidu, vyvolalo přidání irbesartanu další snížení systolického a diastolického tlaku v průměru o 11,1/7,2 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Hypotenzní účinek irbesartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem se projeví po první dávce, značně se rozvine do 1-2 týdnů a maximální efekt se dostaví za 6-8 týdnů. V dlouhodobých studiích následného sledování přetrvával účinek kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po dobu jednoho roku. Výskyt rebound hypertenze nebyl u irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu pozorován, i když specificky studován tento fenomén u přípravku CoAprovel nebyl.

Vliv kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu na morbiditu a mortalitu nebyl studován. Epidemiologické studie prokázaly, že dlouhodobé podávání hydrochlorothiazidu snižuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.

Odpověď na CoAprovel není ovlivněna věkem ani pohlavím. Podobně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin, pacienti černé pleti s hypertenzí mají zřetelně nižší odpověď na monoterapii irbesartanem. Pokud je irbesartan podáván současně s nízkou dávkou (např. 12,5 mg denně) hydrochlorothiazidu, antihypertenzní účinek u pacientů černé pleti se blíží účinku u pacientů ostatních ras.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku CoAprovel jako počáteční terapie u těžké hypertenze (definovaná hodnotou diastolického tlaku v sedě (*SeDBP*) ≥ 110 mmHg) byla hodnocena v 8týdenní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, léčivou látkou kontrolované studii s paralelními

rameny. Celkem bylo randomizováno 697 pacientů v poměru 2:1 buď k léčbě kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg nebo k léčbě irbesartanem 150 mg a po týdnu byly dávky systematicky zvýšeny (předtím byla vyhodnocena odpověď na nižší dávku) na irbesartan/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg anebo na 300 mg irbesartanu.

Studie zahrnovala 58% mužů. Průměrný věk pacientů byl 52,5 let, 13 % bylo ≥ 65 let a pouze 2 % pacientů bylo ≥ 75 let. Dvanáct procent (12 %) pacientů byli diabetici, 34% mělo hyperlipidémii a nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním byla stabilní angina pectoris u 3,5 % účastníků.

Primárním cílem této studie bylo porovnat poměr pacientů, u nichž v Týdnu 5 léčby byl SeDBP upraven (SeDBP < 90 mmHg). Čtyřicet sedm procent (47,2 %) pacientů užívajících kombinaci dosáhlo SeDBP v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu) (*trough*) < 90 mmHg ve srovnání s 33,2 % pacientů užívajících irbesartan ($p = 0,0005$). Střední výchozí hodnota krevního tlaku byla asi 176/113 mmHg v každé léčebné skupině a po pěti týdnech byl pokles SeSBP/SeDBP 30,8/24,0 mmHg ve skupině irbesartan/hydrochlorothiazid a 21,1/19,3 mmHg ve skupině irbesartan ($p < 0,0001$).

Typy a incidence nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených kombinací byly podobné profilu nežádoucích účinků u pacientů na monoterapii. Během 8týdenního léčebného období nebyl v žádné z léčebných skupin zaznamenán výskyt synkopy. Jako nežádoucí účinky byly hlášeny hypotenze u 0,6 % pacientů na kombinaci a u 0 % pacientů na monoterapii a závratě u 2,8 % pacientů na kombinaci a u 3,1 % pacientů na monoterapii.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE i blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Nemelanomový kožní nádor:

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC

a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách (~25,000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100,000 mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika hydrochlorothiazidu ani irbesartanu není při jejich současném podávání neovlivněna.

Absorpce

Irbesartan a hydrochlorothiazid jsou perorálně účinné látky, pro jejichž účinek není nutná biotransformace. Po perorálním podání přípravku CoAprovel činí absolutní biologická dostupnost irbesartanu 60 – 80 % a hydrochlorothiazidu 50 – 80 %. Potrava nemá na biologickou dostupnost přípravku CoAprovel vliv. Maximální plazmatické koncentrace se objevují 1,5 - 2 hodiny po podání u irbesartanu, resp. 1 - 2,5 hodin u hydrochlorothiazidu.

Distribuce

Irbesartan se na plazmatické proteiny váže přibližně z 96 %, jeho vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Jeho distribuční objem je 53 - 93 litrů. Hydrochlorothiazid se na plazmatické proteiny váže z 68 % a jeho distribuční objem činí 0,83 - 1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu vykazuje lineární závislost odpovídající velikosti dávky v rozmezí 10 až 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Celková clearance a renální clearance činí 157 - 176, resp. 3,0 - 3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11 - 15 hodin. Rovnovážných koncentrací je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze pozorovat omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě (< 20 %). V jedné studii byly u hypertoniček zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Není třeba upravovat dávkování speciálně pro ženy. Hodnoty AUC a C_{max} byly o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18 - 40 let). Terminální eliminační poločas se však významně nelišil. U starších osob není nutná úprava dávkování. Průměrný plazmatický poločas hydrochlorothiazidu se udává v rozmezí 5 - 15 hodin.

Biotransformace

Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu připadá asi 80 – 85 % radioaktivity cirkulující v plazmě na nezměněný irbesartan. Irbesartan se metabolizuje v játrech glukuronidací a oxidací. Hlavní cirkulující metabolit je irbesartan glukuronid (přibližně 6 %). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan je primárně oxidován cytochromem P 450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam.

Eliminace

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu lze asi 20 % radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2 % se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan. Hydrochlorothiazid není metabolizován, ale je rychle vylučován ledvinami. Alespoň 61 % perorální dávky se vyloučí v nezměněné formě během 24 hodin. Hydrochlorothiazid prochází placentární bariérou, ale neprochází hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mléka.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan nelze odstranit dialýzou. U pacientů s clearance kreatininu < 20 ml/min se uvádí vzestup eliminačního poločasu hydrochlorothiazidu na 21 hodin.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorothiazid

Výsledky na potkanech a makacích ve studiích trvajících až 6 měsíců, ukázaly, že podávání kombinace nezvýšilo žádnou z hlášených toxicit jednotlivých složek, ani nevyvolalo žádné nové toxicity. Navíc nebyly pozorovány žádné toxikologicky synergické účinky.

U kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid nebyla prokázána mutagenita ani klastogenita. Kancerogenní potenciál kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu nebyl ve studiích na zvířatech hodnocen.

Účinky kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid na fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny. Při podávání kombinace irbesartan a hydrochlorothiazid potkanům nebyly při dávkách toxických pro matku pozorovány žádné teratogenní účinky.

Irbesartan

V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu snížení erytrocytárních parametrů. Velmi vysoké dávky vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků a tyto změny byly hodnoceny jako sekundární projevy hypotenzního účinku irbesartanu, který způsobil snížení renální perfúze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny se považují za kauzálně spojené s farmakologickým účinkem irbesartanu s malým klinickým významem.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenicita ani kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny. Studie na zvířatech s irbesartanem prokázaly přechodné toxické účinky (rozšíření ledvinových pánviček, hydroureter nebo subkutánní edém) u plodů potkanů, které po narození vymizely. U králíků byl zaznamenán potrat nebo časná resorpce při dávkách způsobujících významnou maternální toxicitu, včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo králíků zjištěny nebyly. Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů.

Hydrochlorothiazid

V některých experimentálních modelech byly pozorovány nejednoznačné známky genotoxicity nebo kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Mikrokrystalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelosy

Hypromelosa

Oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Monohydrát laktosy

Hypromelosa

Oxid titaničitý

Makrogol 3000

Červený a žlutý oxid železitý

Karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 14 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 28 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 30 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 84 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 90 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 98 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 x 1 potahovanou tabletu v PVC/PVDC/Aluminiových perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. října 1998
Datum posledního prodloužení: 01. října 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CoAprovel 300 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg irbesartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 53,3 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžová, bikonvexní, oválná tableta, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2788 na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčení esenciální hypertenze.

Tato fixní dávková kombinace je určena pro dospělé pacienty, u nichž nelze adekvátní úpravy krevního tlaku dosáhnout irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem podanými samostatně (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

CoAprovel se užívá jednou denně, spolu s jídlem nebo bez jídla.

Dávku je možno titrovat pomocí jednotlivých složek (tj. irbesartanu a hydrochlorothiazidu).

Tam, kde je to z klinického hlediska vhodné, lze zvážit i přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním samotného hydrochlorothiazidu nebo irbesartanu v dávce 150 mg;
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním 300 mg irbesartanu nebo přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg lze podávat pacientům, u nichž se adekvátní úpravy krevního tlaku nedosáhlo podáváním CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Vyšší dávky než 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu jednou denně se nedoporučují.

Je-li to nutné, lze CoAprovel podávat v kombinaci s dalším antihypertenzním léčivým přípravkem (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k obsahu hydrochlorothiazidu se CoAprovel nedoporučuje u pacientů s těžkou renální dysfunkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min). U těchto pacientů se dává přednost kličkovým diuretikům před thiazidy. U pacientů s poruchou funkce ledvin, u nichž je clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, není úprava dávkování nutná (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater

CoAprovel není vhodný pro podávání pacientům s těžkou poruchou funkce jater. Použití thiazidů u pacientů se zhoršenou funkcí jater vyžaduje zvláštní opatrnost. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávkování přípravku CoAprovel nutná (viz bod 4.3).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku CoAprovel.

Pediatrická populace

CoAprovel není doporučen pro podávání dětem a mladistvým, jelikož bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Pro perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo jiné látky odvozené od sulfonamidů (hydrochlorothiazid patří k sulfonamidovým látkám)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)
- Refrakterní (hypokalcémie), hyperkalcémie
- Těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza
- Současné užívání přípravku CoAprovel s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60$ ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypotenze - Pacienti s hypovolémií: CoAprovel vzácně způsobuje symptomatickou hypotenzi u hypertoniků bez jiných rizikových faktorů pro hypotenzi. Symptomatická hypotenze se může objevit u pacientů s hypovolémií a/nebo se sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjmech nebo zvracení. Tyto stavy je třeba upravit před zahájením terapie přípravkem CoAprovel.

Stenóza renální arterie - Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a selhání ledvin, jestliže jsou léčeni inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty receptoru pro angiotensin-II. Tento účinek není u přípravku CoAprovel doložen, ale je třeba jeho možnost brát v úvahu.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin: je-li CoAprovel podáván pacientům s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelně monitorovat hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové v séru. S podáváním přípravku CoAprovel pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti. CoAprovel nelze podávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se může objevit azotémie v důsledku podání thiazidového diuretika. U pacientů s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min není úprava dávkování nutná. Nicméně, podávání této fixní kombinace pacientům s mírnou až středně těžkou

poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) vyžaduje zvláštní opatrnost.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Porucha funkce jater: vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou funkce jater nebo progresivní jaterní chorobou mohou i malé změny ve vodní a elektrolytové rovnováze způsobit jaterní kóma, je nutné v takových případech podávat thiazidy se zvláštní opatrností. S podáváním přípravku CoAprovel pacientům s poruchou funkce jater nejsou žádné klinické zkušenosti.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: pacienti s primárním aldosteronismem obecně nereagují na antihypertenziva, která působí inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku CoAprovel se proto nedoporučuje.

Metabolické a endokrinní účinky: thiazidová terapie může zhoršit glukózovou toleranci. Během terapie thiazidy se může projevit latentní diabetes mellitus. Irbesartan může vyvolat hypoglykemii, zejména u diabetických pacientů. U pacientů léčených inzulínem nebo antidiabetiky je třeba zvážit vhodné monitorování hladiny glukosy v krvi; pokud je to indikováno, může být nutná úprava dávky inzulínu nebo antidiabetik (viz bod 4.5).

S terapií thiazidovými diuretiky bývá spojen vzestup hladin cholesterolu a triglyceridů; nicméně u dávky 12,5 mg, která je obsažena v přípravku CoAprovel, nebyly tyto účinky hlášeny žádné nebo pouze minimální.

U některých pacientů může thiazidová terapie vyvolat vznik hyperurikémie, případně dny.

Poruchy rovnováhy elektrolytů: stejně jako u všech pacientů léčených diuretiky je vhodné v přiměřených intervalech pravidelně vyšetřovat hladiny elektrolytů v séru .

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou způsobit poruchy vodní nebo elektrolytové rovnováhy (hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremická alkalóza). Mezi varovné příznaky těchto poruch patří sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální obtíže jako nauzea a zvracení.

Při užívání thiazidových diuretik se sice hypokalémie může vyvinout, ale současné podávání irbesartanu může tuto hypokalémii naopak tlumit. Riziko hypokalémie je vyšší u pacientů s jaterní cirhózou, pacientů po intenzivní diuréze, u pacientů, kterým je podávána nepřiměřená perorální dávka elektrolytů a u pacientů, kteří jsou zároveň léčeni kortikoidy nebo ACTH. Irbesartanová složka přípravku CoAprovel může naopak způsobit hyperkalemii, zvláště v přítomnosti renálního poškození a/nebo srdečního selhání a diabetes mellitus. U rizikových pacientů se doporučuje adekvátní monitorování kalémie. Proto je třeba při kombinacích přípravku CoAprovel s kalium šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky a náhradami soli obsahujícími draslík postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Není prokázáno, že by irbesartan snižoval hyponatrémii způsobenou diuretiky. Deficit chloridů bývá mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

Thiazidy mohou snížit vylučování vápníku močí a způsobit tak mírný přechodný vzestup hladiny vápníku v séru i v případě absence jakékoli poruchy vápníkového metabolismu. Výrazná hyperkalcémie může být dokladem skrytého hyperparathyreoidismu. Před vyšetřením funkce příštítných tělísek je třeba thiazidy vysadit.

Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii.

Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II včetně přípravku CoAprovel byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba přípravkem CoAprovel má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Lithium: kombinace lithia a přípravku CoAprovel se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Antidopingové testy: hydrochlorothiazid obsažený v tomto léčivém přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí přednostně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s těžkým renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), byla léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotensin-II receptoru spojena s akutní hypotenzí, azotémií, oligurií anebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.5). Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým kardiovaskulárním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Reakce z precitlivělosti na hydrochlorothiazid se může vyskytnout u kteréhokoli pacienta, bez ohledu na výskyt alergie nebo bronchiálního astmatu v anamnéze, nicméně je pravděpodobnější u pacientů s těmito chorobami v anamnéze.

V souvislosti s užíváním thiazidových diuretik byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Při podávání thiazidových diuretik se vyskytly případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, doporučuje se ukončení léčby. Pokud je nutné diuretika podat znovu, doporučuje se chránit odkryté části těla před sluncem nebo před umělým UVA zářením.

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Choroidální efuze, akutní myopie a akutní sekundární glaukom s uzavřeným úhlem: sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Hydrochlorothiazid je sulfonamid - při jeho užívání byly dosud hlášeny pouze jednotlivé případy akutního glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšímu vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou

léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze (viz bod 4.8).

Pomocné látky:

Přípravek CoAprovel 300 mg/25 mg potahované tablety obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek CoAprovel 300 mg/25 mg potahované tablety obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívatelé HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba CoAprovel vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná antihypertenziva: antihypertenzní účinek přípravku CoAprovel může být zvýšen při současné terapii jiným antihypertenzivem. Bezpečnost užívání irbesartanu a hydrochlorothiazidu (do výše dávky 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorothiazidu) společně s jinými antihypertenzivy včetně blokátorů kalciového kanálu a beta-adrenergických blokátorů byla prokázána. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolémii a riziko hypotenze, pokud léčba irbesartanem s thiazidem nebo bez něj byla zahájena bez předchozí úpravy hypovolémie (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky s aliskirenem nebo inhibitory ACE: data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Lithium: při souběžném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin byly popsány případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně hlášeny s irbesartanem. Renální clearance lithia se navíc užíváním thiazidů snižuje, lze tedy očekávat zvýšené riziko toxicity i při podávání přípravku CoAprovel. Kombinace lithia a přípravku CoAprovel není proto doporučena (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je třeba pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku: ztráty draslíku způsobené podáváním hydrochlorothiazidu jsou zeslabeny kalium šetřícím účinkem irbesartanu. Nicméně, je třeba brát v úvahu, že vliv hydrochlorothiazidu na sérový draslík může být potencován jinými léčivými přípravky, které způsobují ztráty draslíku a hypokalémii (např. ostatní kaliuretická diuretika, laxancia, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G). Zkušenosti s jinými léčivými přípravky, které tlumí renin-angiotensinový systém, naopak ukazují, že souběžné podávání kalium šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli obsahujících draslík a jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat sérové hladiny draslíku (např. sodná sůl heparinu), může vést ke vzestupu sérového draslíku. U rizikových pacientů se doporučuje přiměřeně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, jejichž účinek je ovlivněn změnami sérové hladiny draslíku: pokud je CoAprovel podáván současně s léčivými přípravky, jejichž účinky mohou změny sérové hladiny draslíku ovlivnit (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika), doporučuje se pravidelně hladinu sérového draslíku monitorovat.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky: jsou-li antagonisté angiotensinu II podáváni současně s nesteroidními antiflogistiky (např. selektivními inhibitory COX-2, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), může se objevit oslabení antihypertenzního účinku.

Jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotensinu II a NSAID může vést ke zvýšenému riziku zhoršování renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující sníženou funkcí ledvin. Tato kombinace by měla být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienty je třeba náležitě hydratovat a je třeba věnovat pozornost monitorování renálních funkcí po zahájení i v průběhu konkomitantní léčby.

Repaglinid: irbesartan má potenciál inhibovat OATP1B1. V klinické studii bylo hlášeno, že irbesartan zvýšil hodnoty C_{max} a AUC repaglinidu (substrát OATP1B1) 1,8krát, respektive 1,3krát, pokud byl podáván 1 hodinu před repaglinidem. V jiné studii nebyly hlášeny žádné relevantní farmakokinetické interakce, pokud byly tyto dva léky podávány současně. Proto může být nutná úprava dávky antidiabetické léčby, jako je repaglinid (viz bod 4.4).

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

Další informace o interakcích hydrochlorothiazidu: k interakcím může dojít při souběžném podávání thiazidových diuretik s následujícími léčivými přípravky:

Alkohol: může dojít k zesílení ortostatické hypotenze;

Antidiabetika (perorální a inzulíny): může být nutná úprava dávkování antidiabetika (viz bod 4.4);

Kolestyraminové a colestipolové pryskyřice: v přítomnosti pryskyřičných iontoměničů se zhoršuje absorpce hydrochlorothiazidu. CoAprovel by se měl užívat nejméně jednu hodinu před nebo čtyři hodiny po užití těchto léčivých přípravků;

Kortikoidy, ACTH: může se zvýšit deplece elektrolytů, zvláště hypokalémie;

Digitalisové glykosidy: thiazidy způsobená hypokalémie nebo hypomagnezémie může vyvolat nástup digitalisem indukované srdeční arytmie (viz bod 4.4);

Nesteroidní antirevmatika: podání nesteroidního antirevmatika může u některých pacientů snížit diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidového diuretika;

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin): účinek vasopresorických aminů může být snížen, ale ne natolik, aby bránil jejich použití;

Nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin): účinek nedepolarizujících myorelaxancií může být hydrochlorothiazidem potencován;

Léčivé přípravky podávané při léčbě dny: vzhledem k tomu, že hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové, je někdy nutné upravit dávkování těchto léčivých přípravků. Může být nutné zvýšit dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonů. Při souběžném podávání s thiazidovými diuretiky se může zvýšit incidence reakcí z precitlivělosti na allopurinol;

Soli vápníku: thiazidová diuretika mohou zvýšit hladinu vápníku v séru vzhledem ke snížení exkrece. Pokud musí být předepsány vápníkové doplňky nebo vápník šetřící léčivé přípravky (např. terapie vitaminem D), hladiny vápníku v séru musí být monitorovány a následně upravit dávkování vápníku;

Karbamazepin: současné užívání karbamazepinu a hydrochlorothiazidu bylo spojeno s rizikem symptomatické hyponatremie. Při současném podávání těchto látek je nutno monitorovat elektrolyty. Pokud je to možné, měla by se použít jiná třída diuretik;

Jiné interakce: hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být zesílen thiazidy. Anticholinergní látky (např. atropin, beperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost thiazidových diuretik snížením gastrointestinální motility a zpomalením vyprazdňování žaludku. Thiazidy mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu. Thiazidy mohou snížit renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků (např. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Antagonisté angiotenzinu II (AIIRA)

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhých a třetích trimestrů těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

Je k dispozici pouze omezená zkušenost s užíváním hydrochlorothiazidu během těhotenství, zvláště během jeho prvního trimestru. Údaje ze studií na zvířatech jsou nedostatečné. Hydrochlorothiazid prochází placentou. Vzhledem k farmakologickému mechanismu účinku hydrochlorothiazidu může mít jeho použití ve druhém a třetím trimestru těhotenství za následek zhoršení feto-placentární perfúze a způsobit u plodu nebo novorozence reakce jako ikterus, porušení elektrolytové rovnováhy a trombocytopenii.

Hydrochlorothiazid se nemá užívat k léčbě gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie vzhledem k riziku poklesu objemu plazmy a hypoperfúze placenty bez pozitivního účinku na průběh choroby.

Hydrochlorothiazid se nemá používat k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen kromě vzácných případů, kdy nelze použít jinou léčbu.

Vzhledem k tomu, že CoAprovel obsahuje hydrochlorothiazid, není doporučen během prvního trimestru těhotenství. Před plánovaným těhotenstvím by měla být pacientka převedena na vhodnou alternativní léčbu.

Kojení

Antagonisté angiotenzinu II (AIIRA)

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku CoAprovel během kojení, CoAprovel se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka. Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid se vylučuje v malém množství do mateřského mléka. Thiazidy mohou ve vysokých dávkách způsobujících intenzivní diurézu snižovat produkci mléka. Užívání CoAprovel v období kojení se nedoporučuje. Pokud se CoAprovel během kojení užívá, mají být dávky co nejnižší.

Fertilita

Irbesartan neměl žádný vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do takových dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamických vlastností není pravděpodobné, že by CoAprovel ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba brát v úvahu, že při terapii hypertenze se někdy mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid:

V placebem kontrolovaných studiích se nežádoucí účinky vyskytly u 29,5% pacientů z 898 pacientů s hypertenzí, kteří byli léčeni různými dávkami irbesartanu/hydrochlorothiazidu (rozmezí 37,5 mg/6,25 mg až 300 mg/25 mg). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly závratě (5,6%), únava (4,9%), nauzea/zvracení (1,8%) a abnormální močení (1,4%). Navíc byl ve studiích také často

pozorován zvýšený obsah močovinového dusíku v krvi (BUN) (2,3%), kreatinkinázy (1,7%) a kreatininu (1,1%).

Tabulka č.1 uvádí nežádoucí účinky zaznamenané ze spontánních hlášení a v placebem kontrolovaných studiích.

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně:

Velmi časté: ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné: ($< 1/10\,000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka č.1: Nežádoucí účinky v placebem kontrolovaných studiích a ze spontánních hlášení		
<i>Vícenásobná vyšetření:</i>	Časté:	vzestup BUN, kreatininu a kreatinkinázy
	Méně časté:	pokles draslíku a sodíku v séru
<i>Srdeční poruchy:</i>	Méně časté:	synkopa, hypotenze, tachykardie, edém
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté:	závratě
	Méně časté:	ortostatické závratě
	Není známo:	bolesti hlavy
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>	Není známo:	tinitus
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Není známo:	kašel
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Časté:	nauzea/zvracení
	Méně časté:	průjem
	Není známo:	dyspepsie, dysgeusie
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	Časté:	abnormální močení
	Není známo:	porucha funkce ledvin včetně izolovaných případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Méně časté:	otoky končetin
	Není známo:	arthralgie, myalgie
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hyperkalémie
<i>Cévní poruchy:</i>	Méně časté:	návaly horka
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Časté:	únava
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	Není známo:	případy hypersenzitivní reakce, jako je angioedém, vyrážka a kopřivka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Méně časté:	žloutenka
	Není známo:	hepatitida, abnormální jaterní funkce
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	Méně časté:	sexuální dysfunkce, změny libida

Další informace k jednotlivým složkám: k nežádoucím účinkům kombinovaného přípravku, které jsou uvedeny výše, navíc patří nežádoucí reakce již dříve hlášené u jednotlivých složek přípravku. Tyto nežádoucí účinky jsou i potenciálními nežádoucími reakcemi přípravku CoAprovel. Tabulky č.2 a č.3 viz níže, detailně udávají nežádoucí účinky zaznamenané pro jednotlivé složky přípravku CoAprovel.

Tabulka č.2: Nežádoucí účinky hlášené při užití samotného irbesartanu		
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	Není známo:	anémie, trombocytopenie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Méně časté:	bolest na hrudi
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo:	anafylaktická reakce, včetně anafylaktického šoku
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Není známo:	hypoglykemie
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Vzácné	intestinální angioedém

Tabulka č.3: Nežádoucí účinky pozorované při podávání samotného hydrochlorthiazidu

<i>Vícenásobná vyšetření</i>	Není známo:	elektrolytová dysbalance (včetně hypokalémie a hyponatrémie, viz bod 4.4), hyperurikémie, glykosurie, hyperglykémie, vzestup hladiny cholesterolu a triacylglycerolů
<i>Srdeční poruchy:</i>	Není známo:	srdeční arytmie
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	Není známo:	aplastická anémie, útlum kostní dřeně, neutropénie/agranulocytóza, hemolytická anémie, leukopénie, trombocytopénie
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Není známo:	závratě, parestézie, pocit na omdlení, neklid
<i>Poruchy oka:</i>	Není známo:	přechodné poruchy vidění, žluté vidění, akutní myopie a akutní sekundární glaukom uzavřeného úhlu, choroidální efuze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Velmi vzácné:	syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
	Není známo:	dechová tíseň (včetně pneumonitidy a plicního edému)
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Není známo:	pankreatitida, anorexie, průjem, zácpa, podráždění žaludeční sliznice, sialoadenitida, ztráta chuti
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Není známo:	intersticiální nefritida, renální dysfunkce
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Není známo:	anafylaktické reakce, toxická epidermální nekrolýza, nekrotizující angitida (vaskulitida, kožní vaskulitida), reakce podobné kožnímu lupus erytematodes, reaktivace kožního lupus erytematodes, fotosenzitivní reakce, vyrážka, kopřivka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Není známo:	slabost, svalový spasmus
<i>Cévní poruchy:</i>	Není známo:	posturální hypotenze
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Není známo:	horečka
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Není známo:	žloutenka (intrahepatální cholestatická žloutenka)
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	Není známo:	deprese, poruchy spánku
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)</i>	Není známo:	<u>Nemelanomové kožní nádory</u> (<u>bazaliomy</u> a <u>spinaliomy</u>)

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Na dávce závislé nežádoucí účinky hydrochlorothiazidu (zejména poruchy elektrolytů) se mohou při titraci hydrochlorothiazidu zvyšovat.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Není k dispozici žádná specifická informace o léčbě předávkování přípravkem CoAprovel. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Postup závisí na době, která uběhla od požití a na závažnosti příznaků. Doporučená opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné i podání aktivního uhlí. Opakovaně je nutno monitorovat sérové hladiny elektrolytů a kreatininu. Pokud dojde k hypotenzi, je třeba pacienta umístit do pozice nznak a rychle podat náhrady solí a tekutin.

Jako nejpravděpodobnější příznaky předávkování irbesartanem lze očekávat hypotenzi a tachykardii; může se ale objevit i bradykardie.

Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie, hyponatrémie) a dehydratací v důsledku nadměrné diurézy. Nejčastější příznaky a známky předávkování jsou (nauzea) a somnolence. Hypokalémie může vyvolat svalové (spasmy) a/nebo zhoršit srdeční arytmiie při současném podávání digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmik.

Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou. Do jaké míry lze hemodialýzou odstranit hydrochlorothiazid, nebylo stanoveno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, kombinace
ATC kód: C09DA04.

Mechanismus účinku

CoAprovel je kombinací antagonisty receptoru pro angiotensin-II, irbesartanu a thiazidového diuretika hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, snižuje krevní tlak ve větší míře než kterákoli z obou látek samostatně.

Irbesartan je silně působící, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (subtyp AT₁). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT₁ receptorem, bez ohledu na zdroj nebo způsob syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonistické ovlivnění receptorů pro angiotensin-II (AT₁) vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Sérové hladiny draslíku nejsou u pacientů bez rizika elektrolytové dysbalance samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny (viz body 4.4 a 4.5). Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan nevyžaduje metabolickou aktivaci, aby byl účinný.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není zcela znám. Thiazidy působí na renální tubulární mechanismy reabsorpce elektrolytů a přímo zvyšují exkreci sodíku a chloridu v přibližně stejných množstvích. Diuretický účinek hydrochlorothiazidu snižuje objem plazmy, zvyšuje účinek plazmatického reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu, v důsledku toho stoupají ztráty draslíku a bikarbonátů močí a dochází k poklesu hladiny draslíku v séru. Předpokládá se, že současné podávání irbesartanu brání blokádou renin-angiotensin-aldosteronového systému ztrátám draslíku způsobeným thiazidovými diuretiky. U hydrochlorothiazidu se nástup diuretického účinku objeví za 2 hodiny, diuréza dosáhne svého maxima asi za 4 hodiny a účinek trvá přibližně 6-12 hodin.

Kombinace hydrochlorothiazidu a irbesartanu způsobuje na dávce závislé aditivní snížení krevního tlaku v celém terapeutickém rozmezí obou látek. Přidání 12,5 mg hydrochlorothiazidu k dávce 300 mg irbesartanu jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven samotným irbesartanem 300 mg, vedlo k dalšímu poklesu diastolického krevního tlaku o 6,1 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo měřeno v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání). Kombinace 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu vedla k celkovému snížení systolického/diastolického tlaku až o 13,6/11,5 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Omezená klinická data (7 z 22 pacientů) ukazují, že pacienti nereagující na kombinaci 300 mg/12,5 mg mohou dosáhnout klinické odpovědi po zvýšení dávky na 300 mg/25 mg. U těchto pacientů byl pozorován zvýšený hypotenzní účinek jak pro systolický krevní tlak (SBP) tak pro diastolický krevní tlak (DBP) (13,3 respektive 8,3 mmHg).

U pacientů s mírnou až střední hypertenzí vyvolala dávka 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu podávaná jedenkrát denně průměrný pokles tlaku měřený v nejnižším bodě účinku (24 hodin po podání) o 12,9/6,9 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo. Maximální hodnoty byly naměřeny po 3-6 hodinách. Při ambulantním monitorování krevního tlaku bylo při kombinaci 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu užívané jednou denně dosaženo konzistentního poklesu krevního tlaku po dobu 24 hodin. Průměrné 24hodinové snížení systolického a diastolického tlaku ve srovnání s placebem činilo 15,8/10,0 mmHg. Při měřeních v rámci ambulantního sledování krevního tlaku byl rozdíl mezi minimálním a maximálním účinkem přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg 100 %. Při měření manžetovým tonometrem během návštěvy v ordinaci dosahoval u přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg minimální účinek 68 % maximálního účinku a u přípravku CoAprovel 300 mg/12,5 mg dosahoval minimální účinek 76 % maximálního účinku. Tento 24hodinový účinek byl pozorován bez nadměrného poklesu tlaku v okamžiku maximálního účinku a odpovídá bezpečnému a efektivnímu snižování krevního tlaku při dávkování jednou denně.

U pacientů, u kterých nebyl TK dostatečně upraven dávkou 25 mg hydrochlorothiazidu, vyvolalo přidání irbesartanu další snížení systolického a diastolického tlaku v průměru o 11,1/7,2 mmHg po odečtení poklesu krevního tlaku po placebo.

Hypotenzní účinek irbesartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem se projeví po první dávce, značně se rozvine do 1-2 týdnů a maximální efekt se dostaví za 6-8 týdnů. V dlouhodobých studiích následného sledování přetrvával účinek kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid po dobu jednoho roku. Výskyt rebound hypertenze nebyl u irbesartanu nebo hydrochlorothiazidu pozorován, i když specificky studován tento fenomén u přípravku CoAprovel nebyl.

Vliv kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu na morbiditu a mortalitu nebyl studován. Epidemiologické studie prokázaly, že dlouhodobé podávání hydrochlorothiazidu snižuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.

Odpověď na CoAprovel není ovlivněna věkem ani pohlavím. Podobně jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin, pacienti černé pleti s hypertenzí mají zřetelně nižší odpověď na monoterapii irbesartanem. Pokud je irbesartan podáván současně s nízkou dávkou (např. 12,5 mg denně) hydrochlorothiazidu, antihypertenzní účinek u pacientů černé pleti se blíží účinku u pacientů ostatních ras.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku CoAprovel jako počáteční terapie u těžké hypertenze (definovaná hodnotou diastolického tlaku v sedě ($SeDBP$) ≥ 110 mmHg) byla hodnocena v 8týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, léčivou látkou kontrolované studii s paralelními rameny. Celkem bylo randomizováno 697 pacientů v poměru 2:1 buď k léčbě kombinací irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg nebo k léčbě irbesartanem 150 mg a po týdnů byly dávky systematicky zvýšeny (předtím byla vyhodnocena odpověď na nižší dávku) na irbesartan/hydrochlorothiazid 300 mg/25 mg anebo na 300 mg irbesartanu.

Studie zahrnovala 58 % mužů. Průměrný věk pacientů byl 52,5 let, 13 % bylo ≥ 65 let a pouze 2 % pacientů bylo ≥ 75 let. Dvanáct procent (12 %) pacientů byli diabetici, 34 % mělo hyperlipidémii a nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním byla stabilní angina pectoris u 3,5 % účastníků.

Primárním cílem této studie bylo porovnat poměr pacientů, u nichž v Týdnu 5 léčby byl SeDBP upraven (SeDBP < 90 mmHg). Čtyřicet sedm procent (47,2 %) pacientů užívajících kombinaci dosáhlo SeDBP v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu) (*trough*) < 90 mmHg ve srovnání s 33,2% pacientů užívajících irbesartan ($p = 0,0005$). Střední výchozí hodnota krevního tlaku byla asi 176/113 mmHg v každé léčebné skupině a po pěti týdnech byl pokles SeSBP/SeDBP 30,8/24,0 mmHg ve skupině irbesartan/hydrochlorothiazid a 21,1/19,3 mmHg ve skupině irbesartan ($p < 0,0001$).

Typy a incidence nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených kombinací byly podobné profilu nežádoucích účinků u pacientů na monoterapii. Během 8týdenního léčebného období nebyl v žádné z léčebných skupin zaznamenán výskyt synkopy. Jako nežádoucí účinky byly hlášeny hypotenze u 0,6 % pacientů na kombinaci a u 0 % pacientů na monoterapii a závratě u 2,8 % pacientů na kombinaci a u 3,1 % pacientů na monoterapii.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE i blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Nemelanomový kožní nádor:

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách

(~25,000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100,000 mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika hydrochlorothiazidu ani irbesartanu není při jejich současném podávání neovlivněna.

Absorpce

Irbesartan a hydrochlorothiazid jsou perorálně účinné látky, pro jejichž účinek není nutná biotransformace. Po perorálním podání přípravku CoAprovel činí absolutní biologická dostupnost irbesartanu 60 – 80 % a hydrochlorothiazidu 50 – 80 %. Potrava nemá na biologickou dostupnost přípravku CoAprovel vliv. Maximální plazmatické koncentrace se objevují 1,5 - 2 hodiny po podání u irbesartanu, resp. 1 - 2,5 hodin u hydrochlorothiazidu.

Distribuce

Irbesartan se na plazmatické proteiny váže přibližně z 96 %, jeho vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Jeho distribuční objem je 53 - 93 litrů. Hydrochlorothiazid se na plazmatické proteiny váže z 68 % a jeho distribuční objem činí 0,83 - 1,14 l/kg.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu vykazuje lineární závislost odpovídající velikosti dávky v rozmezí 10 až 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Celková clearance a renální clearance činí 157 - 176, resp. 3,0 - 3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11 - 15 hodin. Rovnovážných koncentrací je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze pozorovat omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě (< 20%). V jedné studii byly u hypertoniček zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Není třeba upravovat dávkování speciálně pro ženy. Hodnoty AUC a C_{max} byly o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18 - 40 let). Terminální eliminační poločas se však významně nelišil. U starších osob není nutná úprava dávkování. Průměrný plazmatický poločas hydrochlorothiazidu se udává v rozmezí 5 - 15 hodin.

Biotransformace

Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu připadá asi 80 – 85 % radioaktivity cirkulující v plazmě na nezměněný irbesartan. Irbesartan se metabolizuje v játrech glukuronidací a oxidací. Hlavní cirkulující metabolit je irbesartan glukuronid (přibližně 6 %). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan je primárně oxidován cytochromem P 450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam.

Eliminace

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu lze asi 20 % radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2 % se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan. Hydrochlorothiazid není metabolizován, ale je rychle vylučován ledvinami. Alespoň 61 % perorální dávky se vyloučí v nezměněné formě

během 24 hodin. Hydrochlorothiazid prochází placentární bariérou, ale neprochází hematoencefalickou bariérou a je vylučován do mléka.

Porucha funkce ledvin

I pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan nelze odstranit dialýzou. U pacientů s clearance kreatininu < 20 ml/min se uvádí vzestup eliminačního poločasu hydrochlorothiazidu na 21 hodin.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Irbesartan/hydrochlorothiazid

Výsledky na potkanech a makacích ve studiích trvajících až 6 měsíců. ukázaly, že podávání kombinace nezvýšilo žádnou z hlášených toxicit jednotlivých složek, ani nevyvolalo žádné nové toxicity. Navíc nebyly pozorovány žádné toxikologicky synergické účinky.

U kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid nebyla prokázána mutagenita ani klastogenita. Kancerogenní potenciál kombinace irbesartanu a hydrochlorothiazidu nebyl ve studiích na zvířatech hodnocen.

Účinky kombinace irbesartan/hydrochlorothiazid na fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny. Při podávání kombinace irbesartan a hydrochlorothiazid potkanům nebyly při dávkách toxických pro matku pozorovány žádné teratogenní účinky.

Irbesartan

V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu snížení erytrocytárních parametrů. Velmi vysoké dávky vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků a tyto změny byly hodnoceny jako sekundární projevy hypotenzního účinku irbesartanu, který způsobil snížení renální perfúze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny se považují za kauzálně spojené s farmakologickým účinkem irbesartanu s malým klinickým významem.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenicita ani kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny. Studie na zvířatech s irbesartanem prokázaly přechodné toxické účinky (rozšíření ledvinných pánviček, hydroureter nebo subkutánní edém) u plodů potkanů, které po narození vymizely. U králíků byl zaznamenán potrat nebo časná resorpce při dávkách způsobujících významnou maternální toxicitu, včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo králíků zjištěny nebyly. Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů.

Hydrochlorothiazid

V některých experimentálních modelech byly pozorovány nejednoznačné známky genotoxicity nebo kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Mikrokrystalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelosy

Předbobtnalý škrob

Oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Červený a žlutý oxid železitý

Potahová vrstva:

Monohydrát laktosy

Hypromelosa

Oxid titaničitý

Makrogol 3350

Červený a černý oxid železitý

Karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 14 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 28 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 30 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 84 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 90 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 98 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 x 1 potahovanou tabletu v PVC/PVDC/Aluminiových perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. října 1998
Datum posledního prodloužení: 01. října 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY REGISTRACE NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje: 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

14-28-56-98 tablet:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

56 x 1 tableta:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje: 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

14-28-56-98 tablet:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

56 x 1 tableta:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg potahované tablety
irbesartan/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje: 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
84 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

14-28-56-84-98 tablet:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

30 - 56 x 1 - 90 tablet:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg potahované tablety
irbesartan/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje: 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
84 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

14-28-56-84-98 tablet:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

30 - 56 x 1 - 90 tablet

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CoAprovel 300 mg/25 mg potahované tablety
irbesartan/hydrochlorothiazid

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje: 300 mg irbesartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
84 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CoAprovel 300 mg/25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CoAprovel 300 mg/25 mg tablety
irbesartan/hydrochlorothiazid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

14-28-56-84-98 tablet:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

30 - 56 x 1 - 90 tablet

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta
CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlorothiazid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- ☐ Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- ☐ Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- ☐ Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- ☐ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte, pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je CoAprovel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CoAprovel užívat
3. Jak se CoAprovel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CoAprovel uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je CoAprovel a k čemu se používá

CoAprovel je kombinací dvou léčivých látek, irbesartanu a hydrochlorothiazidu.

Irbesartan patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v lidském těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolává zúžení těchto cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Irbesartan brání navázání angiotensinu-II na tyto receptory a tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak se sníží.

Hydrochlorothiazid patří do skupiny léků (zvaných thiazidová diuretika), která způsobují zvýšený výdej moči a tím i snížení krevního tlaku.

Obě léčivé látky v přípravku CoAprovel působí společně snížení krevního tlaku ve větší míře, než kterákoli z nich samostatně.

CoAprovel se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku tehdy, kdy léčba samotným irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem nedokáže udržet krevní tlak ve správné výši.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CoAprovel užívat

Neužívejte CoAprovel

- ☐ jestliže jste **alergický/á** na irbesartan nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste **alergický/á** na hydrochlorothiazid nebo na jiné sulfonamidové léky
- ☐ jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání CoAprovel v časném těhotenství – viz bod Těhotenství)
- ☐ jestliže máte **závažné problémy s játry nebo ledvinami**
- ☐ jestliže máte **potíže s močením**
- jestliže Váš lékař zjistí, že máte trvale vysokou hladinu vápníku nebo trvale nízkou hladinu draslíku v krvi
- **pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin** a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, než užijete přípravek CoAprovel, **pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:**

- ☐ jestliže **silně zvracíte nebo máte průjem**
- ☐ jestliže máte **problémy s ledvinami** nebo máte **transplantované ledviny**
- ☐ jestliže máte **problémy se srdcem**
- ☐ jestliže máte **problémy s játry**
- jestliže máte **cukrovku**
- pokud se u vás objeví **nízká hladina cukru v krvi** (příznaky mohou zahrnovat pocení, slabost, hlad, závratě, třes, bolest hlavy, zrudnutí nebo zblednutí, necitlivost, zrychlené bušení srdce), zvláště pokud se léčíte s cukrovkou.
- ☐ jestliže máte **lupus erythematosus** (známý také jako lupus nebo SLE)
- jestliže máte **primární aldosteronismus** (stav spojený s vysokou tvorbou hormonu aldosteronu, který způsobuje zadržování sodíku a následně zvýšení krevního tlaku)
- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem
 - aliskiren
- jestliže jste **prodělal(a) rakovinu kůže nebo se vám na kůži během léčby objevila neočekávaná poškození**. Léčba hydrochlorothiazidem, zejména dlouhodobé užívání vysokých dávek, může zvýšit riziko vzniku některých typů rakoviny kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor). Během užívání přípravku CoAprovel si chraňte kůži před expozicí slunečnímu nebo ultrafialovému záření.
- jestliže jste v minulosti při užívání hydrochlorothiazidu měl(a) dechové nebo plicní obtíže (včetně zánětu nebo tekutiny v plicích). Pokud se u Vás po užití přípravku CoAprovel objeví závažná dušnost nebo potíže s dýcháním, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Poradte se se svým lékařem, jestliže se u Vás po užití přípravku CoAprovel objeví bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení nebo průjem. Váš lékař rozhodne o další léčbě. Nepřestávejte užívat přípravek CoAprovel bez rady s lékařem.

Viz také informace v bodě: „Neužívejte přípravek CoAprovel“.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku CoAprovel se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte (viz bod Těhotenství a kojení).

Rovněž byste měl(a) říct svému lékaři:

- jestliže máte **diету s nízkým obsahem soli**
- jestliže máte příznaky jako **nepřiměřená žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, svalové bolesti nebo křeče, nevolnost, zvracení nebo nezvykle rychlá tepová frekvence**, které mohou ukazovat na nadměrný účinek hydrochlorothiazidu (obsažený v přípravku CoAprovel)
- jestliže máte zvýšeně citlivou kůži na slunce s příznaky spálení (jako je zčervenání, svědění, otoky, puchýře) vyskytující se častěji, než je běžné
- jestliže **máte podstoupit jakoukoli operaci** nebo **máte-li dostat anestetika**
- pokud se u Vás objevilo **snížení vidění nebo bolest v jednom nebo obou očích** během užívání přípravku CoAprovel. Může se jednat o příznaky nahromadění tekutiny v cévní vrstvě oka (prosáknutí cévnatky) nebo zvýšeného tlaku v oku (glaukom) a může k němu dojít během několika hodin až týdnů po použití přípravku CoAprovel. Bez léčby může dojít k trvalé ztrátě zraku. Pokud jste v minulosti měl(a) alergii na penicilin nebo sulfonamid, můžete být ve zvýšeném riziku. Musíte přerušit léčbu přípravkem CoAprovel a vyhledat okamžitou lékařskou péči.

Hydrochlorothiazid obsažený v tomto přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Děti a dospívající

CoAprovel by neměli užívat děti a mladiství (mladší 18 let).

Další léčivé přípravky a CoAprovel

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Močopudné látky jako hydrochlorothiazid, obsažený v přípravku CoAprovel, mohou ovlivňovat jiné léky. Přípravky obsahující lithium byste neměl(a) užívat současně s přípravkem CoAprovel bez přímého dohledu svého lékaře.

Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek CoAprovel“ a „Upozornění a opatření“).

Můžete potřebovat vyšetření krve, pokud užíváte:

- přípravky doplňující draslík
- náhrady soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky nebo jiná diuretika (močopudná léčiva)
- některá projímadla
- léky používané v léčbě dny
- přípravky doplňující vitamin D
- léky používané ke kontrole srdečního rytmu
- léky používané při cukrovce (perorální přípravky jako repaglinid nebo inzulin)
- karbamazepin (lék používaný k léčbě epilepsie)

Je rovněž důležité říct svému lékaři, že užíváte ještě jiné léky na snížení krevního tlaku, steroidy, léky pro léčbu rakoviny, léky proti bolesti, léky používané při zánětu kloubů nebo kolestiraminové a kolestipolové pryskyřice ke snížení hladiny cholesterolu v krvi.

CoAprovel s jídlem a pitím

CoAprovel se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud pijete alkohol, zatímco jste léčen(a) tímto lékem, můžete mít kvůli obsahu hydrochlorothiazidu v přípravku CoAprovel zvýšené pocity závratě při postavení se, zejména z polohy vsedě.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle doporučí, abyste přestala užívat CoAprovel dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a doporučí Vám užívání jiného léku místo přípravku CoAprovel. Podávání přípravku CoAprovel se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. CoAprovel se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by CoAprovel ovlivnil schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud máte tyto projevy, řekněte to svému lékaři, než začnete řídit nebo obsluhovat stroje.

CoAprovel obsahuje laktosu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry (např. laktosu), poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek CoAprovel obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se CoAprovel užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku CoAprovel je jedna nebo dvě tablety denně. CoAprovel se obvykle předepisuje v případech, kdy dosavadní léčba u Vás dostatečně nesnížila krevní tlak. Lékař Vás poučí, jak přejít z dosavadní léčby na CoAprovel.

Způsob podání

CoAprovel je určen **k perorálnímu podání**. Tablety polykejte spolu s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Přípravek CoAprovel můžete užívat spolu s jídlem nebo bez jídla. Snažte se svou dávku užívat každý den v přibližně stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku CoAprovel pokračoval(a), dokud Vás lékař neurčí jinak.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku se dosáhne za 6-8 týdnů po zahájení léčby.

Jestliže jste užil(a) více přípravku CoAprovel, než jste měl(a)

Jestliže omylem užijete příliš mnoho tablet, neprodleně informujte svého lékaře.

Děti by neměly užívat CoAprovel

CoAprovel by neměly užívat děti mladší 18 let. Jestliže tablety spolkně dítě, neprodleně informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít CoAprovel

Jestliže omylem vynecháte jednu denní dávku, užijte další dávku zcela normálně. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařské ošetření.

U pacientů léčených irbesartanem byly hlášeny vzácné případy alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka) stejně jako lokalizovaný otok v obličeji, rtů a/nebo jazyka.

Pokud se kterýkoli z výše uvedených příznaků objeví nebo pokud se objeví potíže s dýcháním, přestaňte užívat CoAprovel a ihned kontaktujte svého lékaře.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následujících kritérií:

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 pacientů

Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem CoAprovel byly:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů)

- nevolnost/zvracení
- abnormální močení
- únava

- závratě (včetně závratí při změně polohy z lehu nebo ze sedu)
- krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který stanovuje funkci svalů a srdce (kreatinkináza) nebo zvýšené hodnoty látek, které stanovují funkci ledvin (močovinový dusík v krvi, kreatinin).

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- průjem
- nízký krevní tlak
- mdloby
- zrychlení srdeční akce
- návaly horka
- otok
- sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností)
- krevní testy mohou ukázat snížené hodnoty draslíku a sodíku ve Vaší krvi.

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku CoAprovel na trh

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny od doby, co je přípravek CoAprovel na trhu. Nežádoucí účinky, u nichž je četnost výskytu neznámá, jsou: bolest hlavy, zvonění v uších, kašel, poruchy chuti, špatné trávení, bolest kloubů a svalů, poruchy jaterních funkcí a zhoršení funkce ledvin, zvýšená hladina draslíku v krvi a alergické reakce jako je vyrážka, kopřivka, otok v obličeji, rtů, úst, jazyka nebo krku. Byly také hlášeny méně časté případy žloutenky (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí).

Jako u všech kombinací dvou léčivých látek nelze vyloučit nežádoucí účinky spojené s jednotlivými složkami přípravku.

Nežádoucí účinky spojené se samotným irbesartanem

Navíc k výše uvedeným nežádoucím účinkům byly hlášeny také bolest na hrudi závažné alergické reakce (anafylaktický šok), snížený počet červených krvinek (anémie - příznaky mohou zahrnovat únavu, bolest hlavy, dušnost při cvičení, závratě a bledost) a pokles počtu krevních destiček (krvinky nezbytné ke srážení krve) a nízká hladina cukru v krvi.

Vzácné (mohou postihovat až 1 ze 1000 pacientů): intestinální angioedém: otok střeva s určitými příznaky, například bolestí břicha, pocitem na zvracení, zvracením a průjmem.

Nežádoucí účinky spojené se samotným hydrochlorothiazidem

Ztráta chuti k jídlu; podráždění žaludku; žaludeční křeče; zácpa; žloutenka (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí); zánět slinivky břišní charakterizovaný prudkými bolestmi v horní části břicha, často s nutkáním ke zvracení a zvracením; poruchy spánku; deprese; rozmazané vidění; nedostatek bílých krvinek, co může vést k častým infekcím, horečka; snížený počet krevních destiček (krevní buňky nevyhnutné pro srážení krve), snížený počet červených krvinek (anémie) charakterizovaný únavou, bolestí hlavy, ztíženým dýcháním při cvičení, závratěmi a bledostí; onemocnění ledvin; problémy s plicemi včetně zánětu plic nebo tvorbou tekutiny v plicích; zvýšená citlivost kůže vůči slunci; zánět krevních cév; nemoc kůže charakterizována olupováním kůže po celém těle; kožní lupus erythematodes, rozpoznán podle vyrážky, která se může objevit v obličeji, na krku a kůži na temeni hlavy; alergické reakce; svalová slabost a křeče; změněná tepová frekvence; snížení krevního tlaku po změně polohy těla; otoky slinných žláz; vysoká hladina krevního cukru; cukr v moči; zvýšení některých typů tuků v krvi; vysoké hodnoty kyseliny močové v krvi, které mohou vyvolat dnu.

Velmi vzácné (mohou postihovat až 1 z 10 000 pacientů): Akutní respirační tíseň (známky zahrnují závažnou dušnost, horečku, slabost a zmatenost).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): rakovina kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor), snížení vidění nebo bolest očí z důvodu vysokého tlaku (možné příznaky prosáknutí cévnatky (choroidální efuze) nebo akutního glaukomu s uzavřeným úhlem (zelený zákal).

Je známo, že vyšší dávky hydrochlorothiazidu mohou zvyšovat nežádoucí účinky spojené s jeho užíváním.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek CoAprovel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek CoAprovel obsahuje

- ☐ Léčivými látkami jsou irbesartan a hydrochlorothiazid. Jedna tableta přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.
- ☐ Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, hydrát koloidního oxidu křemičitého, předbobtnalý kukuřičný škrob, červený a žlutý oxid železitý (E172). Viz bod 2 „Přípravek CoAprovel obsahuje laktosu“.

Jak přípravek CoAprovel vypadá a co obsahuje toto balení

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety jsou broskvové barvy, bikonvexní, oválné, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2775 na straně druhé.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablety se dodávají v blistrovém balení po 14, 28, 56 a 98 tabletách. K dispozici je také balení v jednodávkových blistrech po 56 x 1 tableta pro dodávky do nemocnic.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6616 47 50

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) 845 372 7101

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>

Příbalová informace: informace pro pacienta
CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety
irbesartan/hydrochlorothiazid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- ☐ Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- ☐ Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- ☐ Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- ☐ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte, pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je CoAprovel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CoAprovel užívat
3. Jak se CoAprovel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CoAprovel uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je CoAprovel a k čemu se používá

CoAprovel je kombinací dvou léčivých látek, irbesartanu a hydrochlorothiazidu.

Irbesartan patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v lidském těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolává zúžení těchto cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Irbesartan brání navázání angiotensinu-II na tyto receptory a tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak se sníží.

Hydrochlorothiazid patří do skupiny léků (zvaných thiazidová diuretika), která způsobují zvýšený výdej moči a tím i snížení krevního tlaku.

Obě léčivé látky v přípravku CoAprovel působí společně snížení krevního tlaku ve větší míře, než kterákoli z nich samostatně.

CoAprovel se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku tehdy, kdy léčba samotným irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem nedokáže udržet krevní tlak ve správné výši.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CoAprovel užívat

Neužívejte CoAprovel

- ☐ jestliže jste **alergický/á** na irbesartan nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste **alergický/á** na hydrochlorothiazid nebo na jiné sulfonamidové léky
- ☐ jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání CoAprovel v časném těhotenství – viz bod Těhotenství)
- ☐ jestliže máte **závažné problémy s játry** nebo **ledvinami**
- ☐ jestliže máte **potíže s močením**
- jestliže Váš lékař zjistí, že máte trvale vysokou hladinu vápníku nebo trvale nízkou hladinu draslíku v krvi
- **pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin** a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, než užijete přípravek CoAprovel, **pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:**

- ☐ jestliže **silně zvracíte nebo máte průjem**
- ☐ jestliže máte **problémy s ledvinami** nebo máte **transplantované ledviny**
- ☐ jestliže máte **problémy se srdcem**
- ☐ jestliže máte **problémy s játry**
- ☐ jestliže máte **cukrovku**
- ☐ pokud se u vás objeví **nízká hladina cukru v krvi** (příznaky mohou zahrnovat pocení, slabost, hlad, závratě, třes, bolest hlavy, zrudnutí nebo zblednutí, necitlivost, zrychlené bušení srdce), zvláště pokud se léčíte s cukrovkou
- ☐ jestliže máte **lupus erythematosus** (známý také jako lupus nebo SLE)
- jestliže máte **primární aldosteronismus** (stav spojený s vysokou tvorbou hormonu aldosteronu, který způsobuje zadržování sodíku a následně zvýšení krevního tlaku)
- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem
 - aliskiren
- jestliže jste **prodělal(a) rakovinu kůže nebo se vám na kůži během léčby objevila neočekávaná poškození**. Léčba hydrochlorothiazidem, zejména dlouhodobé užívání vysokých dávek, může zvýšit riziko vzniku některých typů rakoviny kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor). Během užívání přípravku CoAprovel si chraňte kůži před expozicí slunečnímu nebo ultrafialovému záření.
- jestliže jste v minulosti při užívání hydrochlorothiazidu měl(a) dechové nebo plicní obtíže (včetně zánětu nebo tekutiny v plicích). Pokud se u Vás po užití přípravku CoAprovel objeví závažná dušnost nebo potíže s dýcháním, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Poradte se se svým lékařem, jestliže se u Vás po užití přípravku CoAprovel objeví bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení nebo průjem. Váš lékař rozhodne o další léčbě. Nepřestávejte užívat přípravek CoAprovel bez rady s lékařem.

Viz také informace v bodě: „Neužívejte přípravek CoAprovel“.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku CoAprovel se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte (viz bod Těhotenství a kojení).

Rovněž byste měl(a) říct svému lékaři:

- jestliže máte **dietu s nízkým obsahem soli**
- jestliže máte příznaky jako **nepřiměřená žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, svalové bolesti nebo křeče, nevolnost, zvracení nebo nezvykle rychlá tepová frekvence**, které mohou ukazovat na nadměrný účinek hydrochlorothiazidu (obsažený v přípravku CoAprovel)
- jestliže máte zvýšeně citlivou kůži na slunce s příznaky spálení (jako je zčervenání, svědění, otoky, puchýře) vyskytující se častěji, než je běžné
- jestliže **máte podstoupit jakoukoli operaci** nebo **máte-li dostat anestetika**
- pokud se u Vás objevilo **snížení vidění nebo bolest v jednom nebo obou očích** během užívání přípravku CoAprovel. Může se jednat o příznaky nahromadění tekutiny v cévní vrstvě oka (prosáknutí cévnatky) nebo zvýšeného tlaku v oku (glaukom) a může k němu dojít během několika hodin až týdnů po použití přípravku CoAprovel. Bez léčby může dojít k trvalé ztrátě zraku. Pokud jste v minulosti měl(a) alergii na penicilin nebo sulfonamid, můžete být ve zvýšeném riziku. Musíte přerušit léčbu přípravkem CoAprovel a vyhledat okamžitou lékařskou péči.

Hydrochlorothiazid obsažený v tomto přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Děti a dospívající

CoAprovel by neměli užívat děti a mladiství (mladší 18 let).

Další léčivé přípravky a CoAprovel

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Močopudné látky jako hydrochlorothiazid, obsažený v přípravku CoAprovel, mohou ovlivňovat jiné léky. Přípravky obsahující lithium byste neměl(a) užívat současně s přípravkem CoAprovel bez přímého dohledu svého lékaře.

Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek CoAprovel“ a „Upozornění a opatření“).

Můžete potřebovat vyšetření krve, pokud užíváte:

- přípravky doplňující draslík
- náhrady soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky nebo jiná diuretika (močopudná léčiva)
- některá projímadla
- léky používané v léčbě dny
- přípravky doplňující vitamin D
- léky používané ke kontrole srdečního rytmu
- léky používané při cukrovce (perorální přípravky jako repaglinid nebo inzulin)
- karbamazepin (lék používaný k léčbě epilepsie)

Je rovněž důležité říct svému lékaři, že užíváte ještě jiné léky na snížení krevního tlaku, steroidy, léky pro léčbu rakoviny, léky proti bolesti, léky používané při zánětu kloubů nebo kolestiraminové a kolestipolové pryskyřice ke snížení hladiny cholesterolu v krvi.

CoAprovel s jídlem a pitím

CoAprovel se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud pijete alkohol, zatímco jste léčen(a) tímto lékem, můžete mít kvůli obsahu hydrochlorothiazidu v přípravku CoAprovel zvýšené pocity závratě při postavení se, zejména z polohy vsedě.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle doporučí, abyste přestala užívat CoAprovel dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a doporučí Vám užívání jiného léku místo přípravku CoAprovel. Podávání přípravku CoAprovel se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. CoAprovel se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by CoAprovel ovlivnil schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud máte tyto projevy, řekněte to svému lékaři, než začnete řídit nebo obsluhovat stroje.

CoAprovel obsahuje laktosu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry (např. laktosu), poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek CoAprovel obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se CoAprovel užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku CoAprovel je jedna tableta denně. CoAprovel se obvykle předepisuje v případech, kdy dosavadní léčba u Vás dostatečně nesnížila krevní tlak. Lékař Vás poučí, jak přejít z dosavadní léčby na CoAprovel.

Způsob podání

CoAprovel je určen **k perorálnímu podání**. Tablety polykejte spolu s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Přípravek CoAprovel můžete užívat spolu s jídlem nebo bez jídla. Snažte se svou dávku užívat každý den v přibližně stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku CoAprovel pokračoval(a), dokud Vás lékař neurčí jinak.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku se dosáhne za 6-8 týdnů po zahájení léčby.

Jestliže jste užil(a) více přípravku CoAprovel, než jste měl(a)

Jestliže omylem užijete příliš mnoho tablet, neprodleně informujte svého lékaře.

Děti by neměly užívat CoAprovel

CoAprovel by neměly užívat děti mladší 18 let. Jestliže tablety spolkne dítě, neprodleně informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít CoAprovel

Jestliže omylem vynecháte jednu denní dávku, užijte další dávku zcela normálně. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařské ošetření.

U pacientů léčených irbesartanem byly hlášeny vzácné případy alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka) stejně jako lokalizovaný otok v obličeji, rtů a/nebo jazyka.

Pokud se kterýkoli z výše uvedených příznaků objeví nebo pokud se objeví potíže s dýcháním, přestaňte užívat CoAprovel a ihned kontaktujte svého lékaře.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následujících kritérií:

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 pacientů

Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem CoAprovel byly:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů)

- nevolnost/zvracení
- abnormální močení
- únava
- závratě (včetně závratí při změně polohy z lehu nebo ze sedu)
- krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který stanovuje funkci svalů a srdce (kreatinkináza) nebo zvýšené hodnoty látek, které stanovují funkci ledvin (močovinový dusík v krvi, kreatinin).

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- průjem
- nízký krevní tlak
- mdloby
- zrychlení srdeční akce
- návaly horka
- otok
- sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností)
- krevní testy mohou ukázat snížené hodnoty draslíku a sodíku ve Vaší krvi.

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku CoAprovel na trh

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny od doby, co je přípravek CoAprovel na trhu. Nežádoucí účinky, u nichž je četnost výskytu neznámá, jsou: bolest hlavy, zvonění v uších, kašel, poruchy chuti, špatné trávení, bolest kloubů a svalů, poruchy jaterních funkcí a zhoršení funkce ledvin, zvýšená hladina draslíku v krvi a alergické reakce jako je vyrážka, kopřivka, otok v obličeji, rtů, úst, jazyka nebo krku. Byly také hlášeny méně časté případy žloutenky (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí).

Jako u všech kombinací dvou léčivých látek nelze vyloučit nežádoucí účinky spojené s jednotlivými složkami přípravku.

Nežádoucí účinky spojené se samotným irbesartanem

Navíc k výše uvedeným nežádoucím účinkům byly hlášeny také bolest na hrudi, závažné alergické reakce (anafylaktický šok), snížený počet červených krvinek (anémie - příznaky mohou zahrnovat únavu, bolest hlavy, dušnost při cvičení, závratě a bledost) a pokles počtu krevních destiček (krvinky nezbytné ke srážení krve) a nízká hladina cukru v krvi.

Vzácné (mohou postihovat až 1 ze 1000 pacientů): intestinální angioedém: otok střeva s určitými příznaky, například bolestí břicha, pocitem na zvracení, zvracením a průjmem.

Nežádoucí účinky spojené se samotným hydrochlorothiazidem

Ztráta chuti k jídlu; podráždění žaludku; žaludeční křeče; zácpa; žloutenka (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí); zánět slinivky břišní charakterizovaný prudkými bolestmi v horní části břicha, často s nutkáním ke zvracení a zvracením; poruchy spánku; deprese; rozmazané vidění; nedostatek bílých krvinek, co může vést k častým infekcím, horečka; snížený počet krevních destiček (krevní buňky nezbytné pro srážení krve), snížený počet červených krvinek (anémie) charakterizovaný únavou, bolestí hlavy, ztíženým dýcháním při cvičení, závratěmi a bledostí; onemocnění ledvin; problémy s plicemi včetně zánětu plic nebo tvorbou tekutiny v plicích; zvýšená citlivost kůže vůči slunci; zánět krevních cév; nemoc kůže charakterizovaná olupováním kůže po celém těle; kožní lupus erythematodes, rozpoznán podle vyrážky, která se může objevit v obličeji, na krku a kůži na temeni hlavy; alergické reakce; svalová slabost a křeče; změněná tepová frekvence; snížení krevního tlaku po změně polohy těla; otoky slinných žláz; vysoká hladina krevního cukru; cukr v moči; zvýšení některých typů tuků v krvi; vysoké hodnoty kyseliny močové v krvi, které mohou vyvolat dnu.

Velmi vzácné (mohou postihovat až 1 z 10 000 pacientů): Akutní respirační tíseň (známky zahrnují závažnou dušnost, horečku, slabost a zmatenost).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): rakovina kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor), snížení vidění nebo bolest očí z důvodu vysokého tlaku (možné příznaky prosáknutí cévnatky (choroidální efuze) nebo akutního glaukomu s uzavřeným úhlem (zelený zákal).

Je známo, že vyšší dávky hydrochlorothiazidu mohou zvyšovat nežádoucí účinky spojené s jeho užíváním.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek CoAprovel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabici a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek CoAprovel obsahuje

- ☐ Léčivými látkami jsou irbesartan a hydrochlorothiazid. Jedna tableta přípravku CoAprovel 300 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.
- ☐ Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, hydrát koloidního oxidu křemičitého, předbobtnalý kukuřičný škrob, červený a žlutý oxid železitý (E172). Viz bod 2 „Přípravek CoAprovel obsahuje laktosu“.

Jak přípravek CoAprovel vypadá a co obsahuje toto balení

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety jsou broskvové barvy, bikonvexní, oválné, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2776 na straně druhé.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablety se dodávají v blistrovém balení po 14, 28, 56 a 98 tabletách. K dispozici je také balení v jednodávkových blistrech po 56 x 1 tableta pro dávky do nemocnic.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6616 47 50

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>

Příbalová informace: informace pro pacienta
CoAprovel 150 mg/12,5 mg potahované tablety
irbesartan/hydrochlorothiazid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- ☐ Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- ☐ Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- ☐ Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- ☐ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte, pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je CoAprovel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CoAprovel užívat
3. Jak se CoAprovel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CoAprovel uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je CoAprovel a k čemu se používá

CoAprovel je kombinací dvou léčivých látek, irbesartanu a hydrochlorothiazidu.

Irbesartan patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v lidském těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolává zúžení těchto cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Irbesartan brání navázání angiotensinu-II na tyto receptory a tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak se sníží.

Hydrochlorothiazid patří do skupiny léků (zvaných thiazidová diuretika), která způsobují zvýšený výdej moči a tím i snížení krevního tlaku.

Obě léčivé látky v přípravku CoAprovel působí společně snížení krevního tlaku ve větší míře, než kterákoli z nich samostatně.

CoAprovel se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku tehdy, kdy léčba samotným irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem nedokáže udržet krevní tlak ve správné výši.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CoAprovel užívat

Neužívejte CoAprovel

- ☐ jestliže jste **alergický/á** na irbesartan nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste **alergický/á** na hydrochlorothiazid nebo na jiné sulfonamidové léky
- ☐ jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání CoAprovel v časném těhotenství – viz bod Těhotenství)
- ☐ jestliže máte **závažné problémy s játry** nebo **ledvinami**
- ☐ jestliže máte **potíže s močením**
- jestliže Váš lékař zjistí, že máte trvale vysokou hladinu vápníku nebo trvale nízkou hladinu draslíku v krvi
- **pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin** a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, než užijete přípravek CoAprovel, **pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:**

- ☐ jestliže **silně zvracíte nebo máte průjem**
- ☐ jestliže máte **problémy s ledvinami** nebo máte **transplantované ledviny**
- ☐ jestliže máte **problémy se srdcem**
- ☐ jestliže máte **problémy s játry**
- ☐ jestliže máte **cukrovku**
- pokud se u vás objeví **nízká hladina cukru v krvi** (příznaky mohou zahrnovat pocení, slabost, hlad, závrať, třes, bolest hlavy, zrudnutí nebo zblednutí, necitlivost, zrychlené bušení srdce), zvláště pokud se léčíte s cukrovkou.
- ☐ jestliže máte **lupus erythematosus** (známý také jako lupus nebo SLE)
- jestliže máte **primární aldosteronismus** (stav spojený s vysokou tvorbou hormonu aldosteronu, který způsobuje zadržování sodíku a následně zvýšení krevního tlaku)
- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem
 - aliskiren
- jestliže jste **prodělal(a) rakovinu kůže nebo se vám na kůži během léčby objevila neočekávaná poškození**. Léčba hydrochlorothiazidem, zejména dlouhodobé užívání vysokých dávek, může zvýšit riziko vzniku některých typů rakoviny kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor). Během užívání přípravku CoAprovel si chraňte kůži před expozicí slunečnímu nebo ultrafialovému záření.
- jestliže jste v minulosti při užívání hydrochlorothiazidu měl(a) dechové nebo plicní obtíže (včetně zánětu nebo tekutiny v plicích). Pokud se u Vás po užití přípravku CoAprovel objeví závažná dušnost nebo potíže s dýcháním, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Poradte se se svým lékařem, jestliže se u Vás po užití přípravku CoAprovel objeví bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení nebo průjem. Váš lékař rozhodne o další léčbě. Nepřestávejte užívat přípravek CoAprovel bez rady s lékařem.

Viz také informace v bodě: „Neužívejte přípravek CoAprovel“.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku CoAprovel se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte (viz bod Těhotenství a kojení).

Rovněž byste měl(a) říct svému lékaři:

- jestliže máte **diету s nízkým obsahem soli**
- jestliže máte příznaky jako **nepřiměřená žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, svalové bolesti nebo křeče, nevolnost, zvracení nebo nezvykle rychlá tepová frekvence**, které mohou ukazovat na nadměrný účinek hydrochlorothiazidu (obsažený v přípravku CoAprovel)
- jestliže máte zvýšeně citlivou kůži na slunce s příznaky spálení (jako je zčervenání, svědění, otoky, puchýře) vyskytující se častěji, než je běžné
- jestliže máte podstoupit jakoukoli operaci nebo máte-li dostat anestetika
- pokud se u Vás objevilo **snížení vidění nebo bolest v jednom nebo obou očích** během užívání přípravku CoAprovel. Může se jednat o příznaky nahromadění tekutiny v cévní vrstvě oka (prosáknutí cévnatky) nebo zvýšeného tlaku v oku (glaukom) a může k němu dojít během několika hodin až týdnů po použití přípravku CoAprovel. Bez léčby může dojít k trvalé ztrátě zraku. Pokud jste v minulosti měl(a) alergii na penicilin nebo sulfonamid, můžete být ve zvýšeném riziku. Musíte přerušit léčbu přípravkem CoAprovel a vyhledat okamžitou lékařskou péči.

Hydrochlorothiazid obsažený v tomto přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Děti a dospívající

CoAprovel by neměli užívat děti a mladiství (mladší 18 let).

Další léčivé přípravky a CoAprovel

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Močopudné látky jako hydrochlorothiazid, obsažený v přípravku CoAprovel, mohou ovlivňovat jiné léky. Přípravky obsahující lithium byste neměl(a) užívat současně s přípravkem CoAprovel bez přímého dohledu svého lékaře.

Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek CoAprovel“ a „Upozornění a opatření“).

Můžete potřebovat vyšetření krve, pokud užíváte:

- přípravky doplňující draslík
- náhrady soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky nebo jiná diuretika (močopudná léčiva)
- některá projímadla
- léky používané v léčbě dny
- přípravky doplňující vitamin D
- léky používané ke kontrole srdečního rytmu
- léky používané při cukrovce (perorální přípravky jako repaglinid nebo inzulin)
- karbamazepin (lék používaný k léčbě epilepsie)

Je rovněž důležité říct svému lékaři, že užíváte ještě jiné léky na snížení krevního tlaku, steroidy, léky pro léčbu rakoviny, léky proti bolesti, používané při zánětu kloubů nebo kolestiraminové a kolestipolové pryskyřice ke snížení hladiny cholesterolu v krvi.

CoAprovel s jídlem a pitím

CoAprovel se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud pijete alkohol, zatímco jste léčen(a) tímto lékem, můžete mít kvůli obsahu hydrochlorothiazidu v přípravku CoAprovel zvýšené pocity závratě při postavení se, zejména z polohy vsedě.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle doporučí, abyste přestala užívat CoAprovel dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a doporučí Vám užívání jiného léku místo přípravku CoAprovel. Podávání přípravku CoAprovel se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. CoAprovel se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by CoAprovel ovlivnil schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud máte tyto projevy, řekněte to svému lékaři, než začnete řídit nebo obsluhovat stroje.

CoAprovel obsahuje laktosu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry (např. laktosu), poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek CoAprovel obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se CoAprovel užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku CoAprovel je jedna nebo dvě tablety denně. CoAprovel se obvykle předepisuje v případech, kdy dosavadní léčba u Vás dostatečně nesnížila krevní tlak. Lékař Vás poučí, jak přejít z dosavadní léčby na CoAprovel.

Způsob podání

CoAprovel je určen **k perorálnímu podání**. Tablety polykejte spolu s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Přípravek CoAprovel můžete užívat spolu s jídlem nebo bez jídla. Snažte se svou dávku užívat každý den v přibližně stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku CoAprovel pokračoval(a), dokud Vás lékař neurčí jinak.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku se dosáhne za 6-8 týdnů po zahájení léčby.

Jestliže jste užil(a) více přípravku CoAprovel, než jste měl(a)

Jestliže omylem užijete příliš mnoho tablet, neprodleně informujte svého lékaře.

Děti by neměly užívat CoAprovel

CoAprovel by neměly užívat děti mladší 18 let. Jestliže tablety spolkne dítě, neprodleně informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít CoAprovel

Jestliže omylem vynecháte jednu denní dávku, užijte další dávku zcela normálně. Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařské ošetření.

U pacientů léčených irbesartanem byly hlášeny vzácné případy alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka) stejně jako lokalizovaný otok v obličeji, rtů a/nebo jazyka.

Pokud se kterýkoli z výše uvedených příznaků objeví nebo pokud se objeví potíže s dýcháním, přestaňte užívat CoAprovel a ihned kontaktujte svého lékaře.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následujících kritérií:

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 pacientů

Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem CoAprovel byly:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů)

- nevolnost/zvracení
- abnormální močení

- únava
- závratě (včetně závratí při změně polohy z lehu nebo ze sedu)
- krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který stanovuje funkci svalů a srdce (kreatinkináza) nebo zvýšené hodnoty látek, které stanovují funkci ledvin (močovinový dusík v krvi, kreatinin).

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- průjem
- nízký krevní tlak
- mdloby
- zrychlení srdeční akce
- návaly horka
- otok
- sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností)
- krevní testy mohou ukázat snížené hodnoty draslíku a sodíku ve Vaší krvi.

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku CoAprovel na trh

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny od doby, co je přípravek CoAprovel na trhu. Nežádoucí účinky, u nichž je četnost výskytu neznámá, jsou: bolest hlavy, zvonění v uších, kašel, poruchy chuti, špatné trávení, bolest kloubů a svalů, poruchy jaterních funkcí a zhoršení funkce ledvin, zvýšená hladina draslíku v krvi a alergické reakce jako je vyrážka, kopřivka, otok v obličeji, rtů, úst, jazyka nebo krku. Byly také hlášeny méně časté případy žloutenky (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí).

Jako u všech kombinací dvou léčivých látek nelze vyloučit nežádoucí účinky spojené s jednotlivými složkami přípravku.

Nežádoucí účinky spojené se samotným irbesartanem

Navíc k výše uvedeným nežádoucím účinkům byly hlášeny také bolest na hrudi, závažné alergické reakce (anafylaktický šok), snížený počet červených krvinek (anémie - příznaky mohou zahrnovat únavu, bolest hlavy, dušnost při cvičení, závratě a bledost) a pokles počtu krevních destiček (krvinky nezbytné ke srážení krve) a nízká hladina cukru v krvi.

Vzácné (mohou postihovat až 1 ze 1000 pacientů): intestinální angioedém: otok střeva s určitými příznaky, například bolestí břicha, pocitem na zvracení, zvracením a průjmem.

Nežádoucí účinky spojené se samotným hydrochlorothiazidem

Ztráta chuti k jídlu; podráždění žaludku; žaludeční křeče; zácpa; žloutenka (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí); zánět slinivky břišní charakterizovaný prudkými bolestmi v horní části břicha, často s nutkáním ke zvracení a zvracením; poruchy spánku; deprese; rozmazané vidění; nedostatek bílých krvinek, co může vést k častým infekcím, horečka; snížený počet krevních destiček (krevní buňky nezbytné pro srážení krve), snížený počet červených krvinek (anémie) charakterizovaný únavou, bolestí hlavy, ztíženým dýcháním při cvičení, závratěmi a bledostí; onemocnění ledvin; problémy s plicemi včetně zánětu plic nebo tvorbou tekutiny v plicích; zvýšená citlivost kůže vůči slunci; zánět krevních cév; nemoc kůže charakterizována olupováním kůže po celém těle; kožní lupus erythematodes, rozpoznán podle vyrážky, která se může objevit v obličeji, na krku a kůži na temeni hlavy; alergické reakce; svalová slabost a křeče; změněná tepová frekvence; snížení krevního tlaku po změně polohy těla; otoky slinných žláz; vysoká hladina krevního cukru; cukr v moči; zvýšení některých typů tuků v krvi; vysoké hodnoty kyseliny močové v krvi, které mohou vyvolat dnu.

Velmi vzácné (mohou postihovat až 1 z 10 000 pacientů): Akutní respirační tíseň (známky zahrnují závažnou dušnost, horečku, slabost a zmatenost).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): rakovina kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor), snížení vidění nebo bolest očí z důvodu vysokého tlaku (možné příznaky prosáknutí cévnatky (choroidální efuze) nebo akutního glaukomu s uzavřeným úhlem (zelený zákal).

Je známo, že vyšší dávky hydrochlorothiazidu mohou zvyšovat nežádoucí účinky spojené s jeho užíváním.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek CoAprovel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek CoAprovel obsahuje

- ☐ Léčivými látkami jsou irbesartan a hydrochlorothiazid. Jedna potahovaná tableta přípravku CoAprovel 150 mg/12,5 mg obsahuje 150 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.
- ☐ Pomocnými látkami jsou monohydrát laktosy, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, hypromelosa, oxid křemičitý, magnesium-stearát, oxid titaničitý, makrogol 3000, červený a žlutý oxid železitý, karnaubský vosk. Viz bod 2 „Přípravek CoAprovel obsahuje laktosu“.

Jak přípravek CoAprovel vypadá a co obsahuje toto balení

CoAprovel 150 mg/12,5 mg potahované tablety jsou broskvové, bikonvexní, oválné, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2875 na straně druhé.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg potahované tablety se dodávají v blistrovém balení po 14, 28, 30, 56, 84, 90 a 98 potahovaných tabletách. K dispozici je také balení v jednodávkových blistrech po 56 x 1 tableta pro dávky do nemocnic.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

Výrobce

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6616 47 50

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>

Příbalová informace: informace pro pacienta
CoAprovel 300 mg/12,5 mg potahované tablety
irbesartan/hydrochlorothiazid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- ☐ Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- ☐ Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- ☐ Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- ☐ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte, pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je CoAprovel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CoAprovel užívat
3. Jak se CoAprovel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CoAprovel uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je CoAprovel a k čemu se používá

CoAprovel je kombinací dvou léčivých látek, irbesartanu a hydrochlorothiazidu.

Irbesartan patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v lidském těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolává zúžení těchto cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Irbesartan brání navázání angiotensinu-II na tyto receptory a tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak se sníží.

Hydrochlorothiazid patří do skupiny léků (zvaných thiazidová diuretika), která způsobují zvýšený výdej moči a tím i snížení krevního tlaku.

Obě léčivé látky v přípravku CoAprovel působí společně snížení krevního tlaku ve větší míře, než kterákoli z nich samostatně.

CoAprovel se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku tehdy, kdy léčba samotným irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem nedokáže udržet krevní tlak ve správné výši.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CoAprovel užívat

Neužívejte CoAprovel

- ☐ jestliže jste **alergický/á** na irbesartan nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste **alergický/á** na hydrochlorothiazid nebo na jiné sulfonamidové léky
- ☐ jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání CoAprovel v časném těhotenství – viz bod Těhotenství)
- ☐ jestliže máte **závažné problémy s játry** nebo **ledvinami**
- ☐ jestliže máte **potíže s močením**
- jestliže Váš lékař zjistí, že máte trvale vysokou hladinu vápníku nebo trvale nízkou hladinu draslíku v krvi
- **pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin** a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, než užijete přípravek CoAprovel, **pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:**

- ☐ jestliže **silně zvracíte nebo máte průjem**
- ☐ jestliže máte **problémy s ledvinami** nebo máte **transplantované ledviny**
- ☐ jestliže máte **problémy se srdcem**
- ☐ jestliže máte **problémy s játry**
- ☐ jestliže máte **cukrovku**
- pokud se u vás objeví **nízká hladina cukru v krvi** (příznaky mohou zahrnovat pocení, slabost, hlad, závrať, třes, bolest hlavy, zrudnutí nebo zblednutí, necitlivost, zrychlené bušení srdce), zvláště pokud se léčíte s cukrovkou.
- ☐ jestliže máte **lupus erythematosus** (známý také jako lupus nebo SLE)
- jestliže máte **primární aldosteronismus** (stav spojený s vysokou tvorbou hormonu aldosteronu, který způsobuje zadržování sodíku a následně zvýšení krevního tlaku)
- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem
 - aliskiren
- jestliže jste **prodělal(a) rakovinu kůže nebo se vám na kůži během léčby objevila neočekávaná poškození**. Léčba hydrochlorothiazidem, zejména dlouhodobé užívání vysokých dávek, může zvýšit riziko vzniku některých typů rakoviny kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor). Během užívání přípravku CoAprovel si chraňte kůži před expozicí slunečnímu nebo ultrafialovému záření.
- jestliže jste v minulosti při užívání hydrochlorothiazidu měl(a) dechové nebo plicní obtíže (včetně zánětu nebo tekutiny v plicích). Pokud se u Vás po užití přípravku CoAprovel objeví závažná dušnost nebo potíže s dýcháním, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Poradte se se svým lékařem, jestliže se u Vás po užití přípravku CoAprovel objeví bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení nebo průjem. Váš lékař rozhodne o další léčbě. Nepřestávejte užívat přípravek CoAprovel bez rady s lékařem.

Viz také informace v bodě: „Neužívejte přípravek CoAprovel“.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku CoAprovel se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte. (viz bod Těhotenství a kojení).

Rovněž byste měl(a) říct svému lékaři:

- jestliže máte **dietu s nízkým obsahem soli**
- jestliže máte příznaky jako **nepřiměřená žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, svalové bolesti nebo křeče, nevolnost, zvracení nebo nezvykle rychlá tepová frekvence**, které mohou ukazovat na nadměrný účinek hydrochlorothiazidu (obsažený v přípravku CoAprovel)
- jestliže máte zvýšeně citlivou kůži na slunce s příznaky spálení (jako je zčervenání, svědění, otoky, puchýře) vyskytující se častěji, než je běžné
- jestliže máte podstoupit jakoukoli operaci nebo máte-li dostat anestetika
- pokud se u Vás objevilo **snížení vidění nebo bolest v jednom nebo obou očích** během užívání přípravku CoAprovel. Může se jednat o příznaky nahromadění tekutiny v cévní vrstvě oka (prosáknutí cévnatky) nebo zvýšeného tlaku v oku (glaukom) a může k němu dojít během několika hodin až týdnů po použití přípravku CoAprovel. Bez léčby může dojít k trvalé ztrátě zraku. Pokud jste v minulosti měl(a) alergii na penicilin nebo sulfonamid, můžete být ve zvýšeném riziku. Musíte přerušit léčbu přípravkem CoAprovel a vyhledat okamžitou lékařskou péči.

Hydrochlorothiazid obsažený v tomto přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Děti a dospívající

CoAprovel by neměli užívat děti a mladiství (mladší 18 let).

Další léčivé přípravky a CoAprovel

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Močopudné látky jako hydrochlorothiazid, obsažený v přípravku CoAprovel, mohou ovlivňovat jiné léky. Přípravky obsahující lithium byste neměl(a) užívat současně s přípravkem CoAprovel bez přímého dohledu svého lékaře.

Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek CoAprovel“ a „Upozornění a opatření“).

Můžete potřebovat vyšetření krve, pokud užíváte:

- přípravky doplňující draslík
- náhrady soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky nebo jiná diuretika (močopudná léčiva)
- některá projímadla
- léky používané v léčbě dny
- přípravky doplňující vitamin D
- léky používané ke kontrole srdečního rytmu
- léky používané při cukrovce (perorální přípravky jako repaglinid nebo inzulin)
- karbamazepin (lék používaný k léčbě epilepsie)

Je rovněž důležité říct svému lékaři, že užíváte ještě jiné léky na snížení krevního tlaku, steroidy, léky pro léčbu rakoviny, léky proti bolesti, používané při zánětu kloubů nebo kolestiraminové a kolestipolové pryskyřice ke snížení hladiny cholesterolu v krvi.

CoAprovel s jídlem a pitím

CoAprovel se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud pijete alkohol, zatímco jste léčen(a) tímto lékem, můžete mít kvůli obsahu hydrochlorothiazidu v přípravku CoAprovel zvýšené pocity závratě při postavení se, zejména z polohy vsedě.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle doporučí, abyste přestala užívat CoAprovel dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a doporučí Vám užívání jiného léku místo přípravku CoAprovel. Podávání přípravku CoAprovel se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. CoAprovel se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by CoAprovel ovlivnil schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud máte tyto projevy, řekněte to svému lékaři, než začnete řídit nebo obsluhovat stroje.

CoAprovel obsahuje laktosu.

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry (např. laktosu), poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek CoAprovel obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se CoAprovel užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku CoAprovel je jedna tableta denně. CoAprovel se obvykle předepisuje v případech, kdy dosavadní léčba u Vás dostatečně nesnížila krevní tlak. Lékař Vás poučí, jak přejít z dosavadní léčby na CoAprovel.

Způsob podání

CoAprovel je určen **k perorálnímu podání**. Tablety polykejte spolu s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Přípravek CoAprovel můžete užívat spolu s jídlem nebo bez jídla. Snažte se svou dávku užívat každý den v přibližně stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku CoAprovel pokračoval(a), dokud Vás lékař neurčí jinak.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku se dosáhne za 6-8 týdnů po zahájení léčby.

Jestliže jste užil(a) více přípravku CoAprovel, než jste měl(a)

Jestliže omylem užijete příliš mnoho tablet, neprodleně informujte svého lékaře.

Děti by neměly užívat CoAprovel

CoAprovel by neměly užívat děti mladší 18 let. Jestliže tablety spolkne dítě, neprodleně informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít CoAprovel

Jestliže omylem vynecháte jednu denní dávku, užijte další dávku zcela normálně. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařské ošetření.

U pacientů léčených irbesartanem byly hlášeny vzácné případy alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka) stejně jako lokalizovaný otok v obličeji, rtů a/nebo jazyka.

Pokud se kterýkoli z výše uvedených příznaků objeví nebo pokud se objeví potíže s dýcháním, přestaňte užívat CoAprovel a ihned kontaktujte svého lékaře.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následujících kritérií:

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 pacientů

Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem CoAprovel byly:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů)

- nevolnost/zvracení
- abnormální močení
- únava
- závratě (včetně závratí při změně polohy z lehu nebo ze sedu)
- krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který stanovuje funkci svalů a srdce (kreatinkináza) nebo zvýšené hodnoty látek, které stanovují funkci ledvin (močovinový dusík v krvi, kreatinin).

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- průjem
- nízký krevní tlak
- mdloby
- zrychlení srdeční akce
- návaly horka
- otok
- sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností)
- krevní testy mohou ukázat snížené hodnoty draslíku a sodíku ve Vaší krvi.

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku CoAprovel na trh

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny od doby, co je přípravek CoAprovel na trhu. Nežádoucí účinky, u nichž je četnost výskytu neznámá, jsou: bolest hlavy, zvonění v uších, kašel, poruchy chuti, špatné trávení, bolest kloubů a svalů, poruchy jaterních funkcí a zhoršení funkce ledvin, zvýšená hladina draslíku v krvi a alergické reakce jako je vyrážka, kopřivka, otok v obličeji, rtů, úst, jazyka nebo krku. Byly také hlášeny méně časté případy žloutenky (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí).

Jako u všech kombinací dvou léčivých látek nelze vyloučit nežádoucí účinky spojené s jednotlivými složkami přípravku.

Nežádoucí účinky spojené se samotným irbesartanem

Navíc k výše uvedeným nežádoucím účinkům byly hlášeny také bolest na hrudi, závažné alergické reakce (anafylaktický šok), snížený počet červených krvinek (anémie - příznaky mohou zahrnovat únavu, bolest hlavy, dušnost při cvičení, závratě a bledost) a pokles počtu krevních destiček (krvinky nezbytné ke srážení krve) a nízká hladina cukru v krvi.

Vzácné (mohou postihovat až 1 ze 1000 pacientů): intestinální angioedém: otok střeva s určitými příznaky, například bolestí břicha, pocitem na zvracení, zvracením a průjmem.

Nežádoucí účinky spojené se samotným hydrochlorothiazidem

Ztráta chuti k jídlu; podráždění žaludku; žaludeční křeče; zácpa; žloutenka (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí); zánět slinivky břišní charakterizovaný prudkými bolestmi v horní části břicha, často s nutkáním ke zvracení a zvracením; poruchy spánku; deprese; rozmazané vidění; nedostatek bílých krvinek, co může vést k častým infekcím, horečka; snížený počet krevních destiček (krevní buňky nezbytné pro srážení krve), snížený počet červených krvinek (anémie) charakterizovaný únavou, bolestí hlavy, ztíženým dýcháním při cvičení, závratěmi a bledostí; onemocnění ledvin; problémy s plicemi včetně zánětu plic nebo tvorbou tekutiny v plicích; zvýšená citlivost kůže vůči slunci; zánět krevních cév; nemoc kůže charakterizovaná olupováním kůže po celém těle; kožní lupus erythematodes, rozpoznán podle vyrážky, která se může objevit v obličeji, na krku a kůži na temeni hlavy; alergické reakce; svalová slabost a křeče; změněná tepová frekvence; snížení krevního tlaku po změně polohy těla; otoky slinných žláz; vysoká hladina krevního cukru; cukr v moči; zvýšení některých typů tuků v krvi; vysoké hodnoty kyseliny močové v krvi, které mohou vyvolat dnu.

Velmi vzácné (mohou postihovat až 1 z 10 000 pacientů): Akutní respirační tíseň (známky zahrnují závažnou dušnost, horečku, slabost a zmatenost).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): rakovina kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor), snížení vidění nebo bolest očí z důvodu vysokého tlaku (možné příznaky prosáknutí cévnatky (choroidální efuze) nebo akutního glaukomu s uzavřeným úhlem (zelený zákal).

Je známo, že vyšší dávky hydrochlorothiazidu mohou zvyšovat nežádoucí účinky spojené s jeho užíváním.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek CoAprovel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek CoAprovel obsahuje

- ☐ Léčivými látkami jsou irbesartan a hydrochlorothiazid. Jedna potahovaná tableta přípravku CoAprovel 300 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg irbesartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.
- ☐ Pomocnými látkami jsou monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, hypromelosa, oxid křemičitý, magnesium-stearát, oxid titaničitý, makrogol 3000, červený a žlutý oxid železitý, karnaubský vosk. Viz bod 2 „Přípravek CoAprovel obsahuje laktosu“.

Jak přípravek CoAprovel vypadá a co obsahuje toto balení

CoAprovel 300 mg/12,5 mg potahované tablety jsou broskvové, bikonvexní, oválné, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2876 na straně druhé.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg potahované tablety se dodávají v blistrovém balení po 14, 28, 30, 56, 84, 90 a 98 potahovaných tabletách. K dispozici je také balení v jednodávkových blistrech po 56 x 1 tableta pro dávky do nemocnic.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

Výrobce

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6616 47 50

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>

Příbalová informace: informace pro pacienta
CoAprovel 300 mg/25 mg potahované tablety
irbesartan/hydrochlorothiazid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- ☐ Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- ☐ Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- ☐ Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- ☐ Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte, pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je CoAprovel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CoAprovel užívat
3. Jak se CoAprovel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CoAprovel uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je CoAprovel a k čemu se používá

CoAprovel je kombinací dvou léčivých látek, irbesartanu a hydrochlorothiazidu.

Irbesartan patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v lidském těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolává zúžení těchto cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Irbesartan brání navázání angiotensinu-II na tyto receptory a tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak se sníží.

Hydrochlorothiazid patří do skupiny léků (zvaných thiazidová diuretika), která způsobují zvýšený výdej moči a tím i snížení krevního tlaku.

Obě léčivé látky v přípravku CoAprovel působí společně snížení krevního tlaku ve větší míře, než kterákoli z nich samostatně.

CoAprovel se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku tehdy, kdy léčba samotným irbesartanem nebo hydrochlorothiazidem nedokáže udržet krevní tlak ve správné výši.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CoAprovel užívat

Neužívejte CoAprovel

- ☐ jestliže jste **alergický/á** na irbesartan nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste **alergický/á** na hydrochlorothiazid nebo na jiné sulfonamidové léky
- ☐ jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání CoAprovel v časném těhotenství – viz bod Těhotenství)
- ☐ jestliže máte **závažné problémy s játry nebo ledvinami**
- ☐ jestliže máte **potíže s močením**
- jestliže Váš lékař zjistí, že máte trvale vysokou hladinu vápníku nebo trvale nízkou hladinu draslíku v krvi
- **pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin** a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem, než užijete přípravek CoAprovel, **pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:**

- ☐ jestliže **silně zvracíte nebo máte průjem**
- ☐ jestliže máte **problémy s ledvinami** nebo máte **transplantované ledviny**
- ☐ jestliže máte **problémy se srdcem**
- ☐ jestliže máte **problémy s játry**
- ☐ jestliže máte **cukrovku**
- pokud se u vás objeví **nízká hladina cukru v krvi** (příznaky mohou zahrnovat pocení, slabost, hlad, závrať, třes, bolest hlavy, zrudnutí nebo zblednutí, necitlivost, zrychlené bušení srdce), zvláště pokud se léčíte s cukrovkou.
- ☐ jestliže máte **lupus erythematosus** (známý také jako lupus nebo SLE)
- jestliže máte **primární aldosteronismus** (stav spojený s vysokou tvorbou hormonu aldosteronu, který způsobuje zadržování sodíku a následně zvýšení krevního tlaku)
- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem
 - aliskiren
- jestliže jste **prodělal(a) rakovinu kůže nebo se vám na kůži během léčby objevila neočekávaná poškození**. Léčba hydrochlorothiazidem, zejména dlouhodobé užívání vysokých dávek, může zvýšit riziko vzniku některých typů rakoviny kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor). Během užívání přípravku CoAprovel si chraňte kůži před expozicí slunečnímu nebo ultrafialovému záření.
- jestliže jste v minulosti při užívání hydrochlorothiazidu měl(a) dechové nebo plicní obtíže (včetně zánětu nebo tekutiny v plicích). Pokud se u Vás po užití přípravku CoAprovel objeví závažná dušnost nebo potíže s dýcháním, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Poradte se se svým lékařem, jestliže se u Vás po užití přípravku CoAprovel objeví bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení nebo průjem. Váš lékař rozhodne o další léčbě. Nepřestávejte užívat přípravek CoAprovel bez rady s lékařem.

Viz také informace v bodě: „Neužívejte přípravek CoAprovel“.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku CoAprovel se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte (viz bod Těhotenství a kojení).

Rovněž byste měl(a) říct svému lékaři:

- jestliže máte **dietu s nízkým obsahem soli**
- jestliže máte příznaky jako **nepřiměřená žízeň, sucho v ústech, celková slabost, ospalost, svalové bolesti nebo křeče, nevolnost, zvracení nebo nezvykle rychlá tepová frekvence**, které mohou ukazovat na nadměrný účinek hydrochlorothiazidu (obsažený v přípravku CoAprovel)
- jestliže máte zvýšeně citlivou kůži na slunce s příznaky spálení (jako je zčervenání, svědění, otoky, puchýře) vyskytující se častěji, než je běžné
- jestliže máte podstoupit jakoukoli operaci nebo máte-li dostat anestetika
- pokud se u Vás objevilo **snížení vidění nebo bolest v jednom nebo obou očích** během užívání přípravku CoAprovel. Může se jednat o příznaky nahromadění tekutiny v cévní vrstvě oka (prosáknutí cévnatky) nebo zvýšeného tlaku v oku (glaukom) a může k němu dojít během několika hodin až týdnů po použití přípravku CoAprovel. Bez léčby může dojít k trvalé ztrátě zraku. Pokud jste v minulosti měl(a) alergii na penicilin nebo sulfonamid, můžete být ve zvýšeném riziku. Musíte přerušit léčbu přípravkem CoAprovel a vyhledat okamžitou lékařskou péči.

Hydrochlorothiazid obsažený v tomto přípravku může způsobit pozitivní výsledek antidopingového testu.

Děti a dospívající

CoAprovel by neměli užívat děti a mladiství (mladší 18 let).

Další léčivé přípravky a CoAprovel

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Močopudné látky jako hydrochlorothiazid, obsažený v přípravku CoAprovel, mohou ovlivňovat jiné léky. Přípravky obsahující lithium byste neměl(a) užívat současně s přípravkem CoAprovel bez přímého dohledu svého lékaře.

Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek CoAprovel“ a „Upozornění a opatření“).

Můžete potřebovat vyšetření krve, pokud užíváte:

- přípravky doplňující draslík
- náhrady soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky nebo jiná diuretika (močopudná léčiva)
- některá projímadla
- léky používané v léčbě dny
- přípravky doplňující vitamin D
- léky používané ke kontrole srdečního rytmu
- léky používané při cukrovce (perorální přípravky jako repaglinid nebo inzulin)
- karbamazepin (lék používaný k léčbě epilepsie)

Je rovněž důležité říct svému lékaři, že užíváte ještě jiné léky na snížení krevního tlaku, steroidy, léky pro léčbu rakoviny, léky proti bolesti, používané při zánětu kloubů nebo kolestiraminové a kolestipolové pryskyřice ke snížení hladiny cholesterolu v krvi.

CoAprovel s jídlem a pitím

CoAprovel se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pokud pijete alkohol, zatímco jste léčen(a) tímto lékem, můžete mít kvůli obsahu hydrochlorothiazidu v přípravku CoAprovel zvýšené pocity závratě při postavení se, zejména z polohy vsedě.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle doporučí, abyste přestala užívat CoAprovel dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a doporučí Vám užívání jiného léku místo přípravku CoAprovel. Podávání přípravku CoAprovel se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. CoAprovel se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by CoAprovel ovlivnil schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud máte tyto projevy, řekněte to svému lékaři, než začnete řídit nebo obsluhovat stroje.

CoAprovel obsahuje laktosu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry (např. laktosu), poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek CoAprovel obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se CoAprovel užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku CoAprovel je jedna tableta denně. CoAprovel se obvykle předepisuje v případech, kdy dosavadní léčba u Vás dostatečně nesnížila krevní tlak. Lékař Vás poučí, jak přejít z dosavadní léčby na CoAprovel.

Způsob podání

CoAprovel je určen **k perorálnímu podání**. Tablety polykejte spolu s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Přípravek CoAprovel můžete užívat spolu s jídlem nebo bez jídla. Snažte se svou dávku užívat každý den v přibližně stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku CoAprovel pokračoval(a), dokud Vás lékař neurčí jinak.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku se dosáhne za 6-8 týdnů po zahájení léčby.

Jestliže jste užil(a) více přípravku CoAprovel, než jste měl(a)

Jestliže omylem užijete příliš mnoho tablet, neprodleně informujte svého lékaře.

Děti by neměly užívat CoAprovel

CoAprovel by neměly užívat děti mladší 18 let. Jestliže tablety spolkne dítě, neprodleně informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít CoAprovel

Jestliže omylem vynecháte jednu denní dávku, užijte další dávku zcela normálně. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste doplnil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařské ošetření.

U pacientů léčených irbesartanem byly hlášeny vzácné případy alergické kožní reakce (vyrážka, kopřivka) stejně jako lokalizovaný otok v obličeji, rtů a/nebo jazyka.

Pokud se kterýkoli z výše uvedených příznaků objeví nebo pokud se objeví potíže s dýcháním, přestaňte užívat CoAprovel a ihned kontaktujte svého lékaře.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následujících kritérií:

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 pacientů

Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem CoAprovel byly:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů)

- nevolnost/zvracení
- abnormální močení
- únava
- závratě (včetně závratí při změně polohy z lehu nebo ze sedu)
- krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který stanovuje funkci svalů a srdce (kreatinkináza) nebo zvýšené hodnoty látek, které stanovují funkci ledvin (močovinový dusík v krvi, kreatinin).

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- průjem
- nízký krevní tlak
- mdloby
- zrychlení srdeční akce
- návaly horka
- otok
- sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností)
- krevní testy mohou ukázat snížené hodnoty draslíku a sodíku ve Vaší krvi.

Pokud Vám kterýkoli z těchto nežádoucích účinků způsobí potíže, promluvte si se svým lékařem.

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku CoAprovel na trh

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny od doby, co je přípravek CoAprovel na trhu. Nežádoucí účinky, u nichž je četnost výskytu neznámá, jsou: bolest hlavy, zvonění v uších, kašel, poruchy chuti, špatné trávení, bolest kloubů a svalů, poruchy jaterních funkcí a zhoršení funkce ledvin, zvýšená hladina draslíku v krvi a alergické reakce jako je vyrážka, kopřivka, otok v obličeji, rtů, úst, jazyka nebo krku. Byly také hlášeny méně časté případy žloutenky (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí).

Jako u všech kombinací dvou léčivých látek nelze vyloučit nežádoucí účinky spojené s jednotlivými složkami přípravku.

Nežádoucí účinky spojené se samotným irbesartanem

Navíc k výše uvedeným nežádoucím účinkům byly hlášeny také bolest na hrudi, závažné alergické reakce (anafylaktický šok), snížený počet červených krvinek (anémie - příznaky mohou zahrnovat únavu, bolest hlavy, dušnost při cvičení, závratě a bledost) a pokles počtu krevních destiček (krvinky nezbytné ke srážení krve) a nízká hladina cukru v krvi.

Vzácné (mohou postihovat až 1 ze 1000 pacientů): intestinální angioedém: otok střeva s určitými příznaky, například bolestí břicha, pocitem na zvracení, zvracením a průjmem.

Nežádoucí účinky spojené se samotným hydrochlorothiazidem

Ztráta chuti k jídlu; podráždění žaludku; žaludeční křeče; zácpa; žloutenka (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí); zánět slinivky břišní charakterizovaný prudkými bolestmi v horní části břicha, často s nutkáním ke zvracení a zvracením; poruchy spánku; deprese; rozmazané vidění; nedostatek bílých krvinek, co může vést k častým infekcím, horečka; snížený počet krevních destiček (krevní buňky nezbytné pro srážení krve), snížený počet červených krvinek (anémie) charakterizovaný únavou, bolestí hlavy, ztíženým dýcháním při cvičení, závratěmi a bledostí; onemocnění ledvin; problémy s plicemi včetně zánětu plic nebo tvorbou tekutiny v plicích; zvýšená citlivost kůže vůči slunci; zánět krevních cév; nemoc kůže charakterizována olupováním kůže po celém těle; kožní lupus erythematodes, rozpoznán podle vyrážky, která se může objevit v obličeji, na krku a kůži na temeni hlavy; alergické reakce; svalová slabost a křeče; změněná tepová frekvence; snížení krevního tlaku po změně polohy těla; otoky slinných žláz; vysoká hladina krevního cukru; cukr v moči; zvýšení některých typů tuků v krvi; vysoké hodnoty kyseliny močové v krvi, které mohou vyvolat dnu.

Velmi vzácné (mohou postihovat až 1 z 10 000 pacientů): Akutní respirační tíseň (známky zahrnují závažnou dušnost, horečku, slabost a zmatenost).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): rakovina kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor), snížení vidění nebo bolest očí z důvodu vysokého tlaku (možné příznaky prosáknutí cévnatky (choroidální efuze) nebo akutního glaukomu s uzavřeným úhlem (zelený zákal).

Je známo, že vyšší dávky hydrochlorothiazidu mohou zvyšovat nežádoucí účinky spojené s jeho užíváním.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek CoAprovel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek CoAprovel obsahuje

- ☐ Léčivými látkami jsou irbesartan a hydrochlorothiazid. Jedna potahovaná tableta přípravku CoAprovel 300 mg/25 mg obsahuje 300 mg irbesartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu.
- ☐ Pomocnými látkami jsou monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, hypromelosa, oxid křemičitý, magnesium-stearát, oxid titaničitý, makrogol 3350, červený, žlutý a černý oxid železitý, předbobtnalý škrob, karnaubský vosk. Viz bod 2 „Přípravek CoAprovel obsahuje laktosu“.

Jak přípravek CoAprovel vypadá a co obsahuje toto balení

CoAprovel 300 mg/25 mg potahované tablety jsou růžové, bikonvexní, oválné, na jedné straně se znakem srdce a číslem 2788 na straně druhé.

CoAprovel 300 mg/25 mg potahované tablety se dodávají v blistrovém balení po 14, 28, 30, 56, 84, 90 a 98 potahovaných tabletách. K dispozici je také balení v jednodávkových blistrech po 56 x 1 tableta pro dodávky do nemocnic.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6616 47 50

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI Tel: +44
(0) 845372 7101

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>