

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 26,65 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südame kujutis ühel poolel ja sissegraveeritud number 2775 teisel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Fikseeritud annusega kombinatsioon on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitav irbesartaani või hüdroklorotiasiidiga eraldi võetuna (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

CoAprovel'i võib võtta üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma.

Soovitada võib ka annuse tiitrimist individuaalsete toimeaine komponentidega (st. irbesartaani ja hüdroklorotiasiidiga).

Kliinilisel sobivusel kaalutakse üleminekut monoteraapialt kindlaksmääratud annustes fikseeritud kombinatsioonidele:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks 300 mg irbesartaani või CoAprovel 150 mg/12,5 mg ei ole piisav;
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks CoAprovel 300 mg/12,5 mg ei ole piisav.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord ööpäevas ei soovitata. Vajadusel võib CoAprovel'i manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata CoAprovel'i raske neerutalitluse häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatumad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

CoAprovel ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Kahjustatud maksatalitlusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja CoAprovel'i annust kohandada (vt lõik 4.3).

Eakad

Eakatel ei ole CoAprovel'i annuse korrigeerimine vajalik.

Lapsed

CoAprovel'i ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitel, sest ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes (hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6).
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).
- Refraktoorne hüpokaleemia, hüperkaltseemia.
- Raske maksapuudulikkus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.
- CoAprovel'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüpovoleemilised patsiendid

CoAprovel'i on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist CoAprovel'iga.

Neuuarteri stenoos - renovaskulaarne hüpertensioon

Bilateraalse neuuarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptorantagonistidega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi CoAprovel'i kasutamisel ei ole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantatsioon

CoAprovel'i manustamisel neerutalitluse häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusihappe sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused CoAprovel'i kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. CoAprovel'i ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min; vt lõik 4.3). Kahjustunud

neerutalitlusega patsientidel võib esineda tiasiiddiureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerutalitluse häirega patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min, kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järeelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Maksakahjustus

Kahjustunud maksatalitlusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel peab tiasiide kasutama ettevaatlikult, sest väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. CoAprovel'i kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kliinilised kogemused puuduvad.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole CoAprovel'i kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib häirida glükoositaluvust. Tiasiidravi käigus võib latentne diabeet manifesteeruda. Irbesartaan võib põhjustada hüpoglükeemiat, eriti suhkurtõvega patsientidel. Patsientidel, keda ravitakse insuliiniga või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete, tuleb kaaluda vere glükoosisisalduse asjakohast jälgimist; vajalik võib olla insuliini või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub CoAprovel'is, on see oht vähene või puudub.

Mõnel tiasiidravi saaval patsiendil võib tekkida hüperurikeemia või podagra ägenemine.

Elektrolüütide tasakaalu häired

Nagu kõigil diureetikumravi saavatel patsientidel, tuleb sobivate intervallidega perioodiliselt määrata seerumi elektrolüütide taset.

Tiasiidid, k.a hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Hoiatavateks vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häirete tunnusteks on: suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasevalu või krambid, lihasväsimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetraktihäired nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib kujuneda hüpokaleemia, võib samaaegne irbesartaani manustamine vähendada diureetikumitest põhjustatud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia risk on suurem maksatsirroosiga patsientidel, suure diureesiga patsientidel, suukaudselt ebapiisavalt elektrolüüte saavatel patsientidel ja patsientidel, kes saavad samaaegset ravi kortikosteroididega või AKTH-ga. Tänu CoAprovel'is sisalduvale irbesartaanile võib vastupidi tekkida hüperkaleemia, eriti neerukahjustuse ja/või südamepuudulikkuse ning diabeedi korral. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumitaseme adekvaatne jälgimine. Kaaliumisäästvate diureetikumide,

kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel koos CoAprovel'iga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Irbesartaani hüponatreemiat vähendava või ennetava toime kohta andmed puuduvad. Kloriididefitsiit on tavaliselt kerge ega vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada kaltsiumitaseme vahelduvat ning kergelt tõusu seerumis ilma teadaoleva kaltsiumiainevahetuse häireta. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi indikaatoriks. Tiasiidide manustamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist.

Tiasiidid suurendavad teadaolevalt magneesiumi eritumist uriiniga, mille tulemusena võib kujuneda hüpomagneesemia.

Soole angioödeem

Angiotensiin II retseptori antagonistidega (sealhulgas CoAprovel) ravitud patsientidel on teatatud soole angioödeemist (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Sümptomid kadusid pärast angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise lõpetamist. Kui diagnoositakse soole angioödeem, tuleb CoAprovel'i kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Liitium

Liitiumi ja CoAprovel'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Dopingutestid

Ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib põhjustada positiivse analüütilise reaktsiooni dopingutestide läbiviimisel.

Üldised

Patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosteroonide süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi seda süsteemi mõjutavate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.5). Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsiendil põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Ülitundlikkusreaktsioon hüdroklorotiasiidile võib tekkida nii allergia või bronhiaalastma anamneesiga patsientidel kui ka ilma, kuid tõenäolisem on see sellise anamneesiga patsientidel.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud fotosensitiivseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Kui ravi ajal tekib fotosensitiivne reaktsioon, tuleks soovitada lõpetada ravi. Kui diureetikumi taasmääramine osutub vajalikuks, tuleb soovitada kaitsta katmata kehapiirkonda päikese või kunstliku ultraviolettkiirguse eest.

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidi või sulfoonamiidi derivaadi rühma kuuluvad ravimid võivad põhjustada isikupärase reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv lühinägevus ja äge suletudnurga glaukoom. Kuigi ka hüdroklorotiasiid on sulfoonamiid, on hüdroklorotiasiidiga seoses teatatud vaid üksikutest ägeda suletudnurga glaukoomi juhtudest.

Sümptomiteks on äge nägemisteravuse langus või valu silmades ning tavaliselt tekib see tundide kuni nädalate jooksul alates ravi alustamisest. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti.

Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutuda, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem sulfoonamiidide või penitsilliini allergia (vt lõik 4.8).

Abiained

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablett sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablett sisaldab naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Mitte-melanoomne nahavähk

Taani Riikliku Vähiregistri põhjal on kahes epidemioloogilises uuringus täheldatud mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoomi ja lamerakk-kartsinoomi) riski tõusu seoses hüdroklorotiasiidi kumulatiivse süsteemse saadavuse suurenemisega.

Mitte-melanoomse nahavähi tekkemehhanismiks võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime. Hüdroklorotiasiidiga ravitavaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi tekke riskist ning juhendama, et nad regulaarselt kontrolliks oma nahka igasuguste uute kahjustuste suhtes ning teavitaksid kohe kahtlaste nahakahjustuste tekkest. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama kaitsemeetmeid, nt päiksevalguse ja ultraviolettkiirguse vältimist ning vajadusel asjakohaste kaitsevahendite kasutamist. Kahtlasi nahakahjustusi peab kohe uurima, k.a biopsiamaterjali histoloogiline uuring. Mitte-melanoomset nahavähki eelnevalt põdenud patsientidel peab uuesti kaaluma hüdroklorotiasiidi kasutamise asjakohasust (vt ka lõik 4.8).

Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi manustamise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, k.a ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt minutite kuni tundide jooksul pärast hüdroklorotiasiidi manustamist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsutalitluse halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi, tuleb CoAprovel'i manustamine lõpetada ja ravida asjakohaselt. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid

CoAprovel'i antihüpertensiivne toime võib tugevneda teiste antihüpertensiivsete preparaatide samaaegsel kasutamisel. Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi (annustes kuni 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi) on ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete preparaatidega, sh kaltsiumikanali blokaatorid ja beetablokaatorid. Eelnev diureetikumide kasutamine suures annuses võib põhjustada hüpovoleemiat ja riski hüpotensiooni tekkeks, kui ravi alustatakse irbesartaaniga koos või ilma tiasiid-diureetikumita juhul kui kõigepealt ei korrigeerita hüpovoleemiat (vt lõik 4.4).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Enamgi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega võib CoAprovel'i kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suurened. Seetõttu on liitiumi ja CoAprovel'i kombineerimine mittesoovitav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Kaaliumisisaldust mõjutavad preparaadid

Hüdroklorotiasiidi kaaliumi väljutavat toimet tasakaalustab irbesartaani kaaliumi säästev toime. Hüdroklorotiasiidi toime kaaliumisisaldusele võib olla potentseeritud teiste kaaliumikadu ja hüpokaleemiat soodustavate ravimite poolt (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, amfoteritsiin, karbenoksoloon, bensüülpenitsilliini naatriumi sool). Ja vastupidi, tuginedes kogemustele reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamisel, samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi seerumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin) kasutamine võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Sellise riskiga patsientidel tuleb seerumi kaaliumisisaldust asjakohaselt jälgida.

Ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumisisalduse häired

Seerumi kaaliumisisalduse regulaarne jälgimine on soovitatav CoAprovel'i koosmanustamisel ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumitaseme häired (nt digitaalise glükosiidid, antiarütmikumid).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/ööpäevas) ja mitte-selektiivsed MSPVR-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda.

Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVR-ite kooskasutamine põhjustada neerutalitluse halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerutalitluse jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Repagliniid

Irbesartaan võib pärssida OATP1B1. Kliinilises uuringus teatati, et irbesartaani manustamine 1 tund enne repagliniidi (OATP1B1 substraat) suurendas repagliniidi maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas (C_{max}) ja süsteemset saadavust (AUC) vastavalt 1,8 ja 1,3 korda. Teises uuringus ei teatatud nende kahe ravimi koosmanustamisel olulistest farmakokineetilistest koostoimetest. Seetõttu võib olla vajalik suhkurtõve ravimi repagliniidi annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta

Hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuroniidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnenud märkimisväärsed farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate, nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

Lisainformatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta

Samaaegsel manustamisel võivad järgmised ravimid anda koostoimeid tiasiiddiureetikumidega.

Alkohol

Ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda.

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ja insuliin)

Võib osutada vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4).

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud

Anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub. CoAprovel tuleb võtta vähemalt üks tund enne või neli tundi pärast neid ravimeid.

Kortikosteroidid, AKTH

Võib süveneda elektrolüütide defitsiit, eriti hüpokaleemia.

Digitaalse glükosiidid

Tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneemia soodustavad digitaalsest indutseeritud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite manustamine võib mõnel patsiendil vähendada tiasiiddiureetikumi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Vasopressiivsed amiinid (nt noradrenaliin)

Vasopressiivsete amiinide toime võib väheneda, kuid mitte tasemeni, mis välistaks nende kasutamist.

Mittedepolariseerivad müorelaksandid (nt tubokurariin)

Hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate skeletilihaskrelaksantide toimet.

Podagravastased ravimid

Hüdroklorotiasiidi kusihaape seerumisisaldust tõstva toime tõttu võib vajalikuks osutuda podagravastaste ravimite annuse korrigeerimine. Probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine võib osutuda vajalikuks. Koosmanustamine tiasiiddiureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile.

Kaltsiumisoolad

Tiasiiddiureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästvaid ravimeid (nt ravi vitamiiniga D) on vajalik määrata, võib vajalikuks osutuda kaltsiumi seerumitaseme jälgimine ja kaltsiumi annuse kohandamine.

Karbamasepiin

Karbamasepiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegset kasutamist on seostatud sümptomaatilise hüponatreemia riskiga. Nende samaaegsel kasutamisel tuleb jälgida elektrolüütide taset. Võimalusel tuleks kasutada mõne teise rühma diureetikumi.

Muud koostoimed

Tiasiidid võivad tugevdada beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet. Antikoliinergilised preparaadid (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust, vähendades mao-sooletrakti motoorikat ja mao tühjenemise kiirust. Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkimise ohtu. Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfaamid, metotreksaat) eliminatsiooni neerude kaudu ja suurendada nende müelosupressiivset toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerutalitluse nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia; vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerutalitlust ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal on kogemused piiratud, eriti esimese trimestri kohta. Loomkatsed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Tulenevalt hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisest toimemehhanismist võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril häirida loote-platsenta perfusiooni ning põhjustada loote ja vastsündinu ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada gestatsioonitursete, rasedusaegse hüpertensiooni ega preeklampsia raviks vähenenud plasmamahu ja platsenta hüpoperfusiooni riski tõttu, ilma et see avaldaks haiguse kulule soodsat mõju.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui ei saa kasutada mingit muud ravi.

CoAprovel sisaldab hüdroklorotiasiidi, mistõttu ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatav. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

Kuivõrd andmeid CoAprovel'i kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav CoAprovel'i siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnapiimaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid põhjustavad suurtes annustes tugevat diureesi ning võivad pärssida rinnapiima tootmist. CoAprovel kasutamine rinnapiimaga toitmise ajal ei ole soovitatav. Kui CoAprovel'i kasutatakse imetamisperioodil, peab ravimi annus olema võimalikult väike.

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta CoAprovel tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aegajalt tekkida pööratustunne või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Platseebokontrolliga uuringutes irbesartaani/hüdroklorotiasiidi erinevate annustega (vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg) ravi saanud 898 hüpertensiivsest patsiendist esines kõrvaltoimeid 29,5% patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid pööritustunne (5,6%), väsimus (4,9%), iiveldus/oksendamine (1,8%) ja urineerimishäired (1,4%). Lisaks sellele täheldati kliinilistes uuringutes vere urea lämmastiku (BUN; 2,3%), kreatiinkinaasi (1,7%) ja kreatiniini (1,1%) sisalduse suurenemist.

Spontaanselt teatatud või platseebo-kontrolliga uuringutes esinenud kõrvaltoimed on toodud Tabelis 1.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Platseebo-kontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed

<i>Uuringud:</i>	Sage:	uurea (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus
	Aeg-ajalt:	seerumi kaaliumi- ja naatriumisisalduse langus
<i>Südame häired:</i>	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Sage:	pööritustunne
	Aeg-ajalt:	ortostaatiline pööritustunne
	Teadmata:	peavalu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused:</i>	Teadmata:	tinnitus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata:	köha
<i>Seedetrakti häired:</i>	Sage:	iiveldus/oksendamine
	Aeg-ajalt:	kõhulahtisus
	Teadmata:	düspepsia, düsgeusia
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Sage:	urineerimishäired
	Teadmata:	neerutalitluse kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutel riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	Aeg-ajalt:	jäsemete turse
	Teadmata:	artralgia, müalgia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Teadmata:	hüperkaleemia
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Aeg-ajalt:	naha punetus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Sage:	väsimus
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu angioödeem, lööve, urtikaaria
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Aeg-ajalt:	ikterus
	Teadmata:	hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunktsioon, libiido muutused

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kummagi üksikkomponenti kohta, mis võivad olla ka CoAprovel'i potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud CoAprovel'i komponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

Tabel 2: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid irbesartaani kasutamisel		
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	aneemia, trombotsütopeenia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Aeg-ajalt:	valu rindkeres
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Teadmata:	anafülaktiline reaktsioon, k.a anafülaktiline šokk
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Teadmata:	hüpoglükeemia
<i>Seedetrakti häired</i>	Harv:	soole angioödeem

Tabel 3: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid hüdroklorotiasiidi kasutamisel

<i>Uuringud:</i>	Teadmata:	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh. hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükosuuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
<i>Südame häired:</i>	Teadmata:	südame arütmia
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	aplastiline aneemia, luuüdi depressioon, neutropeenia/agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	vertiigo, paresteesia, kerge pööratustunne, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata:	mööduv hägusnägemine, ksantopsia, äge müopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom, silma soonkesta efusioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Väga harv	äge respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)
	Teadmata:	respiratoorne distress (k.a pneumoniit ja kopsuturse)
<i>Seedetrakti häired:</i>	Teadmata:	pankreatiit, anoreksia, diarröa, kõhukinnisus, maoärritus, siaaladeniit, isu kaotus
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Teadmata:	interstitsiaalne nefriit, neerutalitluse häired
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Teadmata:	anafülaktilised reaktsioonid, toksiline epidermaalne nekrolüüs, nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit), erütematoosse luupuse-sarnased nahareaktsioonid, lööve, erütematoosse luupuse nahavormi ägenemine, fotosensitiivsed reaktsioonid, lööve, nõgestõbi
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	Teadmata:	nõrkus, lihasspasmid
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Teadmata:	posturaalne hüpotensioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Teadmata:	palavik
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata:	ikterus (intrahepaatiline kolestaatilise kollasus)
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Teadmata:	depressioon, unehäired
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)</i>	Teadmata:	mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Hüdroklorotiasiidi annusest sõltuvad kõrvaltoimed (eeskätt elektrolüütide tasakaaluhäired) võivad süveneda hüdroklorotiasiidi annuse tiitrimisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

CoAprovel'i üleannustamise kohta puudub konkreetne informatsioon. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravi sõltub ravimi võtmisest möödunud ajast ja sümptomite tõsidusest. Soovitavate ravivõtete hulka kuuluvad oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannustamise korral võib olla abiks ka aktiveeritud süsi. Sageli tuleb kontrollida seerumi elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust. Hüpotensiooni korral tuleb patsient asetada selili asendisse, kiiresti asendada soolade ja vedeliku kadu.

Irbesartaani tõenäoliseimad üleannuse avaldumisvormid on hüpotensioon ja tahhükardia, võib esineda ka bradükardiat.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamist seostatakse elektrolüütide kaotuse tekkimise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja ülemäärasest diureesist tingitud dehüdratsiooniga. Kõige sagedasemaks tunnuseks ja sümptomiks üledoseerimisel on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasspasme ja/või vallandada südame rütmihäireid, mida on seostatud ka samaaegselt kasutatavate südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide toimega.

Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav. Hüdroklorotiasiidi eritumise määr hemodialüüsiga ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin-II antagonist, kombinatsioonid
ATC-kood: C09DA04.

Toimemehhanism

CoAprovel on angiotensiin-II retseptori antagonist irbesartaani ja tiasiiddiureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravim. Toimeainete kombineerimisel saavutatakse aditiivne antihüpertensiivne toime, mis alandab vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

Irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (alatüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib see kõik angiotensiin-II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin-II päritolust või sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiin-II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoteraapiana ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt patsientidel elektrolüütide tasakaaluhäirete riskita (vt lõik 4.4 ja 4.5). Irbesartaan ei inhibeeriks AKE (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiidide hüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad neerudes elektrolüütide reabsorptsiooni tubulaarmehhanismi, suurendades otseselt naatriumi ja kloriidide ekskretsiooni enam-vähem võrdses koguses. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust, suurendab aldosterooni sekretsiooni, misjärel suureneb kaaliumi ja vesinikkarbonaadi kaotus uriiniga ja väheneb seerumi kaaliumisisaldus. Eeldatavasti reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi blokeerumise tõttu, peatab

irbesartaani samaaegne manustamine nendest diureetikumidest põhjustatud kaaliumikaotuse. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime algab 2 tundi pärast manustamist, maksimumtoime esineb 4 tundi pärast manustamist, kusjuures toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani kombineerimine terapeutilises annusevahemikus toob kaasa annusest sõltuva aditiivse vererõhu languse. 12,5 mg hüdroklorotiasiidi lisamine 300 mg irbesartaanile üks kord ööpäevas patsientidele, kellel ainult 300 mg irbesartaaniga ei saavutatud piisavat ravitoimet, saavutati täiendav platseebo-korrigeeritud diastoolse vererõhu langus kuni 6,1 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Kombinatsioon 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi tekitab üldiselt kuni 13,6/11,5 mmHg platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse.

Piiratud ulatusega kliinilised andmed (7 patsienti 22-st) osutavad, et patsientidel, kelle vererõhk ei olnud kontrollitud 300 mg/12,5 mg kombinatsiooniga võib saada ravivastuse annuse tiitrimisel kuni 300 mg/25 mg. Sellistel patsientidel täheldati nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu täiendavat alanemist (vastavalt 13,3 ja 8,3 mm Hg).

Kerge ja mõõduka hüpertensiooniga patsientidele üks kord ööpäevas annustatuna annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi keskmise süstoolse/diastoolse platseebo-korrigeeritud vererõhu languse kuni 12,9/6,9 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Toime maksimum esineb 3...6 tunnil. Ambulatoorse vererõhumonitooringu abil hinnates annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kombinatsioon üks kord ööpäevas manustatuna 24 tundi püsiva vererõhu languse keskmise 24-tunnise platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu langusega kuni 15,8/10,0 mmHg. Ambulatoorsel vererõhumonitooringul oli CoAprovel'i 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe 100%. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe oli CoAprovel 150 mg/12,5 mg ja CoAprovel 300 mg/12,5 mg puhul vastavalt 68% ja 76%. Manustamisel üks kord ööpäevas ei tekkinud toime maksimumil ülemäära vererõhu langust ja saavutati ohutu ja efektiivne vererõhu langus 24 tunniks.

Irbesartaani lisamine ravile patsientidel, kelle vererõhk ei olnud adekvaatselt kontrollitud ainult 25 mg hüdroklorotiasiidiga, andis täiendava platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni vererõhku langetav toime ilmneb pärast esimest annust, muutub oluliseks 1...2 nädala pärast ja saavutab maksimumi 6...8 nädalaks. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi toime püsis pikaajalistes järeluurinutes üle aasta. Tagasilöögi-hüpertensiooni ei ole täheldatud ei eraldi manustatud irbesartaani ega hüdroklorotiasiidiga, kuigi vastavaid uuringuid CoAprovel'iga ei ole tehtud.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimet haigestumusele ja suremusele ei ole uuritud. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski.

Ravivastus CoAprovel'ile ei sõltu vanusest ega soost. Nagu ka teiste reniini-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, on ka ravivastus irbesartaani monoterapiale hüpertensiooniga mustanahalistel patsientidel märkimisväärselt väiksem. Kui irbesartaani manustatakse väikese annuse hüdroklorotiasiidiga (nt 12,5 mg ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistele patsientidele lähedane mitte-mustanahalistega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP $\geq$ 110 mmHg) esimeses ravis hinnati CoAprovel'i efektiivsust ja ohutust mitmekeskuselises juhuslikustatud topeltpimendatud aktiivse kontrollrühmaga 8 nädalat väldanud paralleelrühmadega uuringus. Suhtes 2:1 juhuslikustati kokku 697 patsienti saama kas 150 mg/12,5 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaani, mille annus tuli (enne kui hinnati ravivastust madalamale annusele) ühe nädala möödudes suurendada vastavalt kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 300 mg irbesartaani.

Värvatutest 58% olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 52,5 aastat, 13% neist oli ≥ 65 -aastased ning vaid 2% olid ≥ 75 -aastased. Diabeet esines 12%, hüperlipideemia 34% ning kõige sagedasema kardiovaskulaarse haigusena stabiilne stenokardia 3,5% uuringus osalenutest.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli võrrelda patsientide osakaale, kellel diastoolne vererõhk istudes alanes ravieesmärgini (SeDBP < 90 mmHg) uuringu viiendaks ravinädalaks. Kombinatsioonravi rühmas saavutas ravieesmärgi, SeDBP < 90 mmHg enne ravimi manustamist, 47,2% patsientidest võrreldes 33,2% irbesartaani rühmas ($p = 0,0005$). Keskmine ravieelne vererõhk oli ligikaudu 172/113 mmHg mõlemas rühmas ning SeSBP/SeDBP alanes uuringu viiendaks ravinädalaks vastavalt 30,8/24,0 mmHg ja 21,1/19,3 mmHg võrra irbesartaan/hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani rühmas ($p < 0,0001$).

Kombinatsioonravirühmas teatatud kõrvaltoimete tüübid ja sagedus oli sarnane kõrvaltoimete profiiliga monoravi saanud patsientidel. Süngoobi esinemisest ei teatatud 8-nädalase raviperioodi kestel kummaski ravirühmas. Kombinatsioonravi ja monoterapia rühmas esines kõrvalnähtuna hüpotensioon vastavalt 0,6% ja 0% ning pööratustunne 2,8% ja 3,1% patsientidest.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures juhuslikustatud, kontrollitud uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ebasoodsate tulemuste riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalkrak-kartsinoomi juhtu ja 8 629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalkrak-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkrak-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel ($\sim 25\,000$ mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega ($\sim 100\,000$ mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5; vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

Imendumine

Irbesartaan ja hüdroklorotiasiid on suu kaudu manustatavad ained ega vaja toime avaldumiseks biotransformatsiooni organismis. CoAprovel'i suukaudse manustamise järel on biosaadavus 60%...80% irbesartaani ja 50%...80% hüdroklorotiasiidi puhul. Toit ei mõjuta CoAprovel'i biosaadavust. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse irbesartaani puhul 1,5...2 tundi ja hüdroklorotiasiidi puhul 1...2,5 tundi pärast suukaudset manustamist.

Jaotumine

Irbesartaan seondub plasmavalkudega ligikaudu 96% ulatuses; vererakkudega seondumine on ebaoluline. Irbesartaani jaotusruumala on 53...93 liitrit. Hüdroklorotiasiid seondub plasmavalkudega ligikaudu 68% ulatuses, jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Irbesartaani farmakokineetika on annusvahemikus 10...600 mg lineaarne ja annusega proportsionaalne. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudse annuse manustamisel oli imendumise suurenemine proportsionaalsest väiksem, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Organismi kogukliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani täieliku eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Manustamisel üks kord ööpäevas saabub püsikontsentratsioon plasmas 3 ööpäeva pärast ravi alustamist. Kestval üks kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas (< 20%). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Annuse kohandamine naispatsientidel ei ole vajalik. Irbesartaani AUC ja C_{max} olid pisut suuremad eakatel (≥ 65 -aastastel) kui noorematel isikutel (18...40 aastastel). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi keskmine plasma poolväärtusaeg varieerub 5...15 tunnini.

Biotransformatsioon

Märgistatud ^{14}C irbesartaani suukaudse või intravenoosse manustamise järgselt oli 80%...85% ringlevast plasma radioaktiivsusest tuvastatav muutumata irbesartaanina. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniseerimise ja oksüdeerimise teel. Peamiseks ringlevaks metaboliidiks on irbesartaanglükuroniid (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt.

Eritumine

Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoossel ^{14}C irbesartaani manustamisel, on ligikaudu 20% radioaktiivsusest määratav uriinis, ülejäänud roojas. Vähem kui 2% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina. Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiirelt neerude kaudu. Vähemalt 61% suukaudsest annusest elimineerub neerude kaudu 24 tunni jooksul muutumatult. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid mitte hematoentsefaalbarjääri, ning eritub rinnapiima.

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiniinikliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg vereplasmas 21 tunnini.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust hinnati rottidel ja makaakidel kuni 6 kuud väldanud uuringutes. Toksilisi ilminguid, mis võiksid omada tähendust inimesel, ei täheldatud. Järgmisi muutusi, mida täheldati rottidel ja makaakidel, kellele manustati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonis annustes 10/10 mg/kg ööpäevas ja 90/90 mg/kg ööpäevas, täheldati ka ühega neist kahest ravimist eraldi manustatuna ja/või tekkisid need sekundaarselt vererõhulangusele (märkimisväärsed toksikoloogilisi koostoimeid ei täheldatud):

- ☐ neerude muutused, mida iseloomustab urea ja kreatiniini seerumikontsentratsiooni kerge tõus ja jukstaglomerulaaraparaadi hüperplaasia/hüpertroofia, mis on irbesartaani ja reniin-angiotensiin süsteemi koostoime otsene tagajärg;
- ☐ kerged muutused erütrotsüütide parameetrites (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit);
- ☐ mõnel rotil täheldati mao värvuse muutust, haavandeid ja maolimaskestast nekroosikoldeid 6-kuulises toksilisuse uuringus irbesartaaniga annuses 90 mg/kg ööpäevas, hüdroklorotiasiidiga annuses 90 mg/kg ööpäevas ja irbesartaan/hüdroklorotiasiidiga 10/10 mg/kg ööpäevas. Neid kahjustusi ei täheldatud makaakidel;
- ☐ hüdroklorotiasiidi toime tõttu seerumi kaaliumisisalduse langus, mida sai osaliselt ära hoida, kui hüdroklorotiasiidi manustati kombinatsioonis irbesartaaniga.

Enamus ülaltoodud toimeid tekib irbesartaani farmakoloogilise aktiivsuse tõttu (angiotensiin-II blokeerimisest tingitud reniini vabanemise pärssimine, koos reniini tootvate rakkude stimulatsiooniga) ja ilmneb samuti AKE inhibiitoritega. Nendel leidudel ei ole mingit seost irbesartaani/hüdroklorotiasiidi terapeutiliste annuste kasutamisega inimestel.

Teratogeenset toimet ei täheldatud, kui emastele rottidel manustati kombineeritult irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi toksilises annuses. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimeid fertiilsusele loomuuuringutes ei hinnatud, sest ei ole alust arvata, et inimesel või loomal tekiks kõrvaltoimeid fertiilsusele kas irbesartaani või hüdroklorotiasiidi eraldi manustamisel. Siiski on teine angiotensiin-II antagonist eraldi manustatuna mõjutanud loomadel fertiilsuse näitajaid. Selline leid teise angiotensiin-II antagonistiga esines isegi väiksemate annuste korral manustatuna kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamisel ei täheldatud mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeenset toimet irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud manustamisel ei ole loomkatsetes uuritud.

Irbesartaan

Teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalselt süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenu. Mittekliinilistes ohutusuuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg ööpäevas makaakidel) languse punavereliblde näitajates (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma urea ja kreatiniini sisalduse tõus), mis arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi hüpotensiivsele toimele ja viivad neeruperfusiooni alanemisele. Lisaks tekitab irbesartaan jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg ööpäevas). Kõik need muutused arvatakse olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50...650 mg/kg ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduksiooni.

Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Küülikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasorganismile toksiline, ka surmav. Teratogeenset toimet ei täheldatud küülikutel ega rottidel.

Hüdroklorotiasiid

Mõnedes katsemudelites täheldati ebaselgeid tõendeid genotoksilise või kantserogeense toime kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos
naatriumkroskarmelloos
laktoosmonohüdraat
magneesiumstearaat
kolloidne ränidioksiid
preželatiniseeritud maisitärklis
punane ja kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis on 14 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 28 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 56 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 98 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 56 x 1 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. oktoober 1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. oktoober 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 65,8 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südame kujutis ühel poolel ja sissegraveeritud number 2776 teisel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Fikseeritud annusega kombinatsioon on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitav irbesartaani või hüdroklorotiasiidiga eraldi võetuna (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

CoAprovel'i võib võtta üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma.

Soovitada võib ka annuse tiitrimist individuaalsete toimeaine komponentidega (st. irbesartaani ja hüdroklorotiasiidiga).

Kliinilisel sobivusel kaalutakse üleminekut monoteraapialt kindlaksmääratud annustes fikseeritud kombinatsioonidele:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks 300 mg irbesartaani või CoAprovel 150 mg/12,5 mg ei ole piisav;
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks CoAprovel 300 mg/12,5 mg ei ole piisav.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord ööpäevas ei soovitata. Vajadusel võib CoAprovel'i manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata CoAprovel'i raske neerutalitluse häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatumad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

CoAprovel ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Kahjustatud maksatalitlusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja CoAprovel'i annust kohandada (vt lõik 4.3).

Eakad

Eakatel ei ole CoAprovel'i annuse korrigeerimine vajalik.

Lapsed

CoAprovel'i ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitel, sest ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes (hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6).
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).
- Refraktoorne hüpokaleemia, hüperkaltseemia.
- Raske maksapuudulikkus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.
- CoAprovel'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüpovoleemilised patsiendid

CoAprovel'i on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist CoAprovel'iga.

Neuuarteri stenoos - renovaskulaarne hüpertensioon

Bilateraalse neuuarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptorantagonistidega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi CoAprovel'i kasutamisel ei ole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantatsioon

CoAprovel'i manustamisel neerutalitluse häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusihappe sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused CoAprovel'i kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. CoAprovel'i ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min; vt lõik 4.3). Kahjustunud

neerutalitlusega patsientidel võib esineda tiasiiddiureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerutalitluse häirega patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min, kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järeelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Maksakahjustus

Kahjustunud maksatalitlusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel peab tiasiide kasutama ettevaatlikult, sest väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. CoAprovel'i kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kliinilised kogemused puuduvad.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole CoAprovel'i kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib häirida glükoositaluvust. Tiasiidravi käigus võib latentne diabeet manifesteeruda. Irbesartaan võib põhjustada hüpoglükeemiat, eriti suhkurtõvega patsientidel. Patsientidel, keda ravitakse insuliiniga või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete, tuleb kaaluda vere glükoosisisalduse asjakohast jälgimist; vajalik võib olla insuliini või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub CoAprovel'is, on see oht vähene või puudub.

Mõnel tiasiidravi saaval patsiendil võib tekkida hüperurikeemia või podagra ägenemine.

Elektrolüütide tasakaalu häired

Nagu kõigil diureetikumravi saavatel patsientidel, tuleb sobivate intervallidega perioodiliselt määrata seerumi elektrolüütide taset.

Tiasiidid, k.a hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Hoiatavateks vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häirete tunnusteks on: suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasevalu või krambid, lihasväsimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetraktihäired nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib kujuneda hüpokaleemia, võib samaaegne irbesartaani manustamine vähendada diureetikumitest põhjustatud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia risk on suurem maksatsirroosiga patsientidel, suure diureesiga patsientidel, suukaudselt ebapiisavalt elektrolüüte saavatel patsientidel ja patsientidel, kes saavad samaaegset ravi kortikosteroididega või AKTH-ga. Tänu CoAprovel'is sisalduvale irbesartaanile võib vastupidi tekkida hüperkaleemia, eriti neerukahjustuse ja/või südamepuudulikkuse ning diabeedi korral. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumitaseme adekvaatne jälgimine. Kaaliumisäästvate diureetikumide,

kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel koos CoAprovel'iga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Irbesartaani hüponatreemiat vähendava või ennetava toime kohta andmed puuduvad. Kloriididefitsiit on tavaliselt kerge ega vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada kaltsiumitaseme vahelduvat ning kerget tõusu seerumis ilma teadaoleva kaltsiumiainevahetuse häireta. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi indikaatoriks. Tiasiidide manustamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist.

Tiasiidid suurendavad teadaolevalt magneesiumi eritumist uriiniga, mille tulemusena võib kujuneda hüpomagneeseemia.

Soole angioödeem

Angiotensiin II retseptori antagonistidega (sealhulgas CoAprovel) ravitud patsientidel on teatatud soole angioödeemist (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Sümptomid kadusid pärast angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise lõpetamist. Kui diagnoositakse soole angioödeem, tuleb CoAprovel'i kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Liitium

Liitiumi ja CoAprovel'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Dopingutestid

Ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib põhjustada positiivse analüütilise reaktsiooni dopingutestide läbiviimisel.

Üldised

Patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosteroonide süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi seda süsteemi mõjutavate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.5). Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsiendil põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Ülitundlikkusreaktsioon hüdroklorotiasiidile võib tekkida nii allergia või bronhiaalastma anamneesiga patsientidel kui ka ilma, kuid tõenäolisem on see sellise anamneesiga patsientidel.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud fotosensitiivseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Kui ravi ajal tekib fotosensitiivne reaktsioon, tuleks soovitada lõpetada ravi. Kui diureetikumi taasmääramine osutub vajalikuks, tuleb soovitada kaitsta katmata kehapiirkonda päikese või kunstliku ultraviolettkiirguse eest.

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidi või sulfoonamiidi derivaadi rühma kuuluvad ravimid võivad põhjustada isikupärase reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv lühinägevus ja äge suletudnurga glaukoom. Kuigi ka hüdroklorotiasiid on sulfoonamiid, on hüdroklorotiasiidiga seoses teatatud vaid üksikutest ägeda suletudnurga glaukoomi juhtudest. Sümptomiteks on äge nägemisteravuse langus või valu silmades ning tavaliselt tekib see tundide kuni nädalate jooksul alates ravi alustamisest. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti.

Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutuda, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem sulfoonamiidide või penitsilliini allergia (vt lõik 4.8).

Abiained

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablett sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablett sisaldab naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Mitte-melanoomne nahavähk

Taani Riikliku Vähiregistri põhjal on kahes epidemioloogilises uuringus täheldatud mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoomi ja lamerakk-kartsinoomi) riski tõusu seoses hüdroklorotiasiidi kumulatiivse süsteemse saadavuse suurenemisega.

Mitte-melanoomse nahavähi tekkemehhanismiks võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime. Hüdroklorotiasiidiga ravitavaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi tekke riskist ning juhendama, et nad regulaarselt kontrolliksid oma nahka igasuguste uute kahjustuste suhtes ning teavitaksid kohe kahtlaste nahakahjustuste tekkest. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama kaitsemeetmeid, nt päiksevalguse ja ultraviolettkiirguse vältimist ning vajadusel asjakohaste kaitsevahendite kasutamist. Kahtlasi nahakahjustusi peab kohe uurima, k.a biopsiamaterjali histoloogiline uuring. Mitte-melanoomset nahavähki eelnevalt põdenud patsientidel peab uuesti kaaluma hüdroklorotiasiidi kasutamise asjakohasust (vt ka lõik 4.8).

Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi manustamise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, k.a ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt minutite kuni tundide jooksul pärast hüdroklorotiasiidi manustamist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsutalitluse halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi, tuleb CoAprovel'i manustamine lõpetada ja ravida asjakohaselt. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid

CoAprovel'i antihüpertensiivne toime võib tugevneda teiste antihüpertensiivsete preparaatide samaaegsel kasutamisel. Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi (annustes kuni 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi) on ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete preparaatidega, sh kaltsiumikanali blokaatorid ja beetablokaatorid. Eelnev diureetikumide kasutamine suures annuses võib põhjustada hüpovoleemiat ja riski hüpotensiooni tekkeks, kui ravi alustatakse irbesartaaniga koos või ilma tiasiid-diureetikumita juhul kui kõigepealt ei korrigeerita hüpovoleemiat (vt lõik 4.4).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Enamgi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega võib CoAprovel'i kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suurened. Seetõttu on liitiumi ja CoAprovel'i kombineerimine mittesoovitav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Kaaliumisisaldust mõjutavad preparaadid

Hüdroklorotiasiidi kaaliumi väljutavat toimet tasakaalustab irbesartaani kaaliumi säästev toime. Hüdroklorotiasiidi toime kaaliumisisaldusele võib olla potentseeritud teiste kaaliumikadu ja hüpokaleemiat soodustavate ravimite poolt (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, amfoteritsiin, karbenoksoloon, bensüülpenitsilliini naatriumi sool). Ja vastupidi, tuginedes kogemustele reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamisel, samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi seerumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin) kasutamine võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Sellise riskiga patsientidel tuleb seerumi kaaliumisisaldust asjakohaselt jälgida.

Ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumisisalduse häired

Seerumi kaaliumisisalduse regulaarne jälgimine on soovitatav CoAprovel'i koosmanustamisel ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumitaseme häired (nt digitaalise glükosiidid, antiarütmikumid).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/ööpäevas) ja mitte-selektiivsed MSPVR-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda.

Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVR-ite kooskasutamine põhjustada neerutalitluse halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerutalitluse jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Repagliniid

Irbesartaan võib pärssida OATP1B1. Kliinilises uuringus teatati, et irbesartaani manustamine 1 tund enne repagliniidi (OATP1B1 substraat) suurendas repagliniidi maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas (C_{max}) ja süsteemset saadavust (AUC) vastavalt 1,8 ja 1,3 korda. Teises uuringus ei teatatud nende kahe ravimi koosmanustamisel olulistest farmakokineetilistest koostoimetest. Seetõttu võib olla vajalik suhkurtõve ravimi repagliniidi annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta

Hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuroniidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnenud märkimisväärsed farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate, nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

Lisainformatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta

Samaaegsel manustamisel võivad järgmised ravimid anda koostoimeid tiasiiddiureetikumidega.

Alkohol

Ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda.

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ja insuliin)

Võib osutada vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4).

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud

Anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub. CoAprovel tuleb võtta vähemalt üks tund enne või neli tundi pärast neid ravimeid.

Kortikosteroidid, AKTH

Võib süveneda elektrolüütide defitsiit, eriti hüpokaleemia.

Digitaalse glükosiidid

Tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustavad digitaalsest indutseeritud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite manustamine võib mõnel patsiendil vähendada tiasiiddiureetikumi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Vasopressiivsed amiinid (nt noradrenaliin)

Vasopressiivsete amiinide toime võib väheneda, kuid mitte tasemeni, mis välistaks nende kasutamist.

Mittedepolariseerivad müorelaksandid (nt tubokurariin)

Hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate skeletilihaste relaksantide toimet.

Podagravastased ravimid

Hüdroklorotiasiidi kusiha seerumisisaldust tõstva toime tõttu võib vajalikuks osutuda podagravastaste ravimite annuse korrigeerimine. Probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine võib osutuda vajalikuks. Koosmanustamine tiasiiddiureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile.

Kaltsiumisoolad

Tiasiiddiureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästvaid ravimeid (nt ravi vitamiiniga D) on vajalik määrata, võib vajalikuks osutuda kaltsiumi seerumitaseme jälgimine ja kaltsiumi annuse kohandamine.

Karbamasepiin

Karbamasepiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegset kasutamist on seostatud sümptomaatilise hüponatreemia riskiga. Nende samaaegsel kasutamisel tuleb jälgida elektrolüütide taset. Võimalusel tuleks kasutada mõne teise rühma diureetikumi.

Muud koostoimed

Tiasiidid võivad tugevdada beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet. Antikoliinergilised preparaadid (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust, vähendades mao-sooletrakti motoorikat ja mao tühjenemise kiirust. Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkimise ohtu. Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfaamid, metotreksaat) eliminatsiooni neerude kaudu ja suurendada nende müelosupressiivset toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerutalitluse nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia; vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerutalitlust ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal on kogemused piiratud, eriti esimese trimestri kohta. Loomkatsed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Tulenevalt hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisest toimemehhanismist võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril häirida loote-platsenta perfusiooni ning põhjustada loote ja vastsündinu ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada gestatsioonitursete, rasedusaegse hüpertensiooni ega preeklampsia raviks vähenenud plasmamahu ja platsenta hüpoperfusiooni riski tõttu, ilma et see avaldaks haiguse kulule soodsat mõju.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui ei saa kasutada mingit muud ravi.

CoAprovel sisaldab hüdroklorotiasiidi, mistõttu ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatav. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

Kuivõrd andmeid CoAprovel'i kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav CoAprovel'i siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnapiimaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid põhjustavad suurtes annustes tugevat diureesi ning võivad pärssida rinnapiima tootmist. CoAprovel kasutamine rinnapiimaga toitmise ajal ei ole soovitatav. Kui CoAprovel'i kasutatakse imetamisperioodil, peab ravimi annus olema võimalikult väike.

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta CoAprovel tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aegajalt tekkida pööratustunne või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Platseebokontrolliga uuringutes irbesartaani/hüdroklorotiasiidi erinevate annustega (vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg) ravi saanud 898 hüpertensiivsest patsiendist esines kõrvaltoimeid 29,5% patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid pööritustunne (5,6%), väsimus (4,9%), iiveldus/oksendamine (1,8%) ja urineerimishäired (1,4%). Lisaks sellele täheldati kliinilistes uuringutes vere urea lämmastiku (BUN; 2,3%), kreatiinkinaasi (1,7%) ja kreatiniini (1,1%) sisalduse suurenemist.

Spontaanselt teatatud või platseebo-kontrolliga uuringutes esinenud kõrvaltoimed on toodud Tabelis 1.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Platseebo-kontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed

<i>Uuringud:</i>	Sage:	uurea (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus
	Aeg-ajalt:	seerumi kaaliumi- ja naatriumisisalduse langus
<i>Südame häired:</i>	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Sage:	pööritustunne
	Aeg-ajalt:	ortostaatiline pööritustunne
	Teadmata:	peavalu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused:</i>	Teadmata:	tinnitus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata:	köha
<i>Seedetrakti häired:</i>	Sage:	iiveldus/oksendamine
	Aeg-ajalt:	kõhulahtisus
	Teadmata:	düspepsia, düsgeusia
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Sage:	urineerimishäired
	Teadmata:	neerutalitluse kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutel riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	Aeg-ajalt:	jäsemete turse
	Teadmata:	artralgia, müalgia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Teadmata:	hüperkaleemia
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Aeg-ajalt:	naha punetus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Sage:	väsimus
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu angioödeem, lööve, urtikaaria
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Aeg-ajalt:	ikterus
	Teadmata:	hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunktsioon, libiido muutused

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kummagi üksikkomponenti kohta, mis võivad olla ka CoAprovel'i potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud CoAprovel'i komponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

Tabel 2: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid irbesartaani kasutamisel		
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	aneemia, trombotsütopeenia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Aeg-ajalt:	valu rindkeres
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Teadmata:	anafülaktiline reaktsioon, k.a anafülaktiline šokk
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Teadmata:	hüpoglükeemia
<i>Seedetrakti häired</i>	Harv:	soole angioödeem

Tabel 3: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid hüdroklorotiasiidi kasutamisel

<i>Uuringud:</i>	Teadmata:	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh. hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükosuuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
<i>Südame häired:</i>	Teadmata:	südame arütmia
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	aplastiline aneemia, luuüdi depressioon, neutropeenia/agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	vertiigo, paresteesia, kerge pööratustunne, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata:	mööduv hägusnägemine, ksantopsia, äge müopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom, silma soonkesta efusioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Väga harv	äge respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)
	Teadmata:	respiratoorne distress (k.a pneumoniit ja kopsuturse)
<i>Seedetrakti häired:</i>	Teadmata:	pankreatiit, anoreksia, diarröa, kõhukinnisus, maoärritus, siaaladeniit, isu kaotus
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Teadmata:	interstitsiaalne nefriit, neerutalitluse häired
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Teadmata:	anafülaktilised reaktsioonid, toksiline epidermaalne nekrolüüs, nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit), erütematoosse luupuse-sarnased nahareaktsioonid, lööve, erütematoosse luupuse nahavormi ägenemine, fotosensitiivsed reaktsioonid, lööve, nõgestõbi
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	Teadmata:	nõrkus, lihasspasmid
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Teadmata:	posturaalne hüpotensioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Teadmata:	palavik
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata:	ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline kollasus)
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Teadmata:	depressioon, unehäired
<i>Hea-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)</i>	Teadmata:	mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Hüdroklorotiasiidi annusest sõltuvad kõrvaltoimed (eeskätt elektrolüütide tasakaaluhäired) võivad süveneda hüdroklorotiasiidi annuse tiitrimisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

CoAprovel'i üleannustamise kohta puudub konkreetne informatsioon. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravi sõltub ravimi võtmisest möödunud ajast ja sümptomite tõsidusest. Soovitavate ravivõtete hulka kuuluvad oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannustamise korral võib olla abiks ka aktiveeritud süsi. Sageli tuleb kontrollida seerumi elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust. Hüpotensiooni korral tuleb patsient asetada selili asendisse, kiiresti asendada soolade ja vedeliku kadu.

Irbesartaani tõenäoliseimad üleannuse avaldumisvormid on hüpotensioon ja tahhükardia, võib esineda ka bradükardiat.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamist seostatakse elektrolüütide kaotuse tekkimise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja ülemäärasest diureesist tingitud dehüdratsiooniga. Kõige sagedasemaks tunnuseks ja sümptomiks üledoseerimisel on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasspasme ja/või vallandada südame rütmihäireid, mida on seostatud ka samaaegselt kasutatavate südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide toimega.

Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav. Hüdroklorotiasiidi eritumise määr hemodialüüsiga ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin-II antagonist, kombinatsioonid
ATC-kood: C09DA04.

Toimemehhanism

CoAprovel on angiotensiin-II retseptori antagonist irbesartaani ja tiasiiddiureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravim. Toimeainete kombineerimisel saavutatakse aditiivne antihüpertensiivne toime, mis alandab vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

Irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (alatüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib see kõik angiotensiin-II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin-II päritolust või sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiin-II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapiana ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt patsientidel elektrolüütide tasakaaluhäirete riskita (vt lõik 4.4 ja 4.5). Irbesartaan ei inhibeeriks AKE (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiidide hüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad neerudes elektrolüütide reabsorptsiooni tubulaarmehhanismi, suurendades otseselt naatriumi ja kloriidide ekskretsiooni enam-vähem võrdses koguses. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust, suurendab aldosterooni sekretsiooni, misjärel suureneb kaaliumi ja vesinikkarbonaadi kaotus uriiniga ja väheneb seerumi kaaliumisisaldus. Eeldatavasti reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi blokeerumise tõttu, peatab

irbesartaani samaaegne manustamine nendest diureetikumidest põhjustatud kaaliumikaotuse. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime algab 2 tundi pärast manustamist, maksimumtoime esineb 4 tundi pärast manustamist, kusjuures toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani kombineerimine terapeutilises annusevahemikus toob kaasa annusest sõltuva aditiivse vererõhu languse. 12,5 mg hüdroklorotiasiidi lisamine 300 mg irbesartaanile üks kord ööpäevas patsientidele, kellel ainult 300 mg irbesartaaniga ei saavutatud piisavat ravitoimet, saavutati täiendav platseebo-korrigeeritud diastoolse vererõhu langus kuni 6,1 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Kombinatsioon 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi tekitab üldiselt kuni 13,6/11,5 mmHg platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse.

Piiratud ulatusega kliinilised andmed (7 patsienti 22-st) osutavad, et patsientidel, kelle vererõhk ei olnud kontrollitud 300 mg/12,5 mg kombinatsiooniga võib saada ravivastuse annuse tiitrimisel kuni 300 mg/25 mg. Sellistel patsientidel täheldati nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu täiendavat alanemist (vastavalt 13,3 ja 8,3 mm Hg).

Kerge ja mõõduka hüpertensiooniga patsientidele üks kord ööpäevas annustatuna annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi keskmise süstoolse/diastoolse platseebo-korrigeeritud vererõhu languse kuni 12,9/6,9 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Toime maksimum esineb 3...6 tunnil. Ambulatoorse vererõhumonitooringu abil hinnates annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kombinatsioon üks kord ööpäevas manustatuna 24 tundi püsiva vererõhu languse keskmise 24-tunnise platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu langusega kuni 15,8/10,0 mmHg. Ambulatoorsel vererõhumonitooringul oli CoAprovel'i 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe 100%. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe oli CoAprovel 150 mg/12,5 mg ja CoAprovel 300 mg/12,5 mg puhul vastavalt 68% ja 76%. Manustamisel üks kord ööpäevas ei tekkinud toime maksimumil ülemäära vererõhu langust ja saavutati ohutu ja efektiivne vererõhu langus 24 tunniks.

Irbesartaani lisamine ravile patsientidel, kelle vererõhk ei olnud adekvaatselt kontrollitud ainult 25 mg hüdroklorotiasiidiga, andis täiendava platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni vererõhku langetav toime ilmneb pärast esimest annust, muutub oluliseks 1...2 nädala pärast ja saavutab maksimumi 6...8 nädalaks. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi toime püsis pikaajalistes järeluuringutes üle aasta. Tagasilöögi-hüpertensiooni ei ole täheldatud ei eraldi manustatud irbesartaani ega hüdroklorotiasiidiga, kuigi vastavaid uuringuid CoAprovel'iga ei ole tehtud.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimet haigestumusele ja suremusele ei ole uuritud. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski.

Ravivastus CoAprovel'ile ei sõltu vanusest ega soost. Nagu ka teiste reniini-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, on ka ravivastus irbesartaani monoterapiale hüpertensiooniga mustanahalistel patsientidel märkimisväärselt väiksem. Kui irbesartaani manustatakse väikese annuse hüdroklorotiasiidiga (nt 12,5 mg ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistele patsientidele lähedane mitte-mustanahalistega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP $\geq$ 110 mmHg) esimeses ravis hinnati CoAprovel'i efektiivsust ja ohutust mitmekeskuselises juhuslikustatud topeltpimendatud aktiivse kontrollrühmaga 8 nädalat väldanud paralleelrühmadega uuringus. Suhtes 2:1 juhuslikustati kokku 697 patsienti saama kas 150 mg/12,5 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaani, mille annus tuli (enne kui hinnati ravivastust madalamale annusele) ühe nädala möödudes suurendada vastavalt kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 300 mg irbesartaani.

Värvatutest 58% olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 52,5 aastat, 13% neist oli ≥ 65 -aastased ning vaid 2% olid ≥ 75 -aastased. Diabeet esines 12%, hüperlipideemia 34% ning kõige sagedasema kardiovaskulaarse haigusena stabiilne stenokardia 3,5% uuringus osalenutest.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli võrrelda patsientide osakaale, kellel diastoolne vererõhk istudes alanes ravieesmärgini (SeDBP < 90 mmHg) uuringu viiendaks ravinädalaks. Kombinatsioonravi rühmas saavutas ravieesmärgi, SeDBP < 90 mmHg enne ravimi manustamist, 47,2% patsientidest võrreldes 33,2% irbesartaani rühmas ($p = 0,0005$). Keskmine ravieelne vererõhk oli ligikaudu 172/113 mmHg mõlemas rühmas ning SeSBP/SeDBP alanes uuringu viiendaks ravinädalaks vastavalt 30,8/24,0 mmHg ja 21,1/19,3 mmHg võrra irbesartaan/hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani rühmas ($p < 0,0001$).

Kombinatsioonravirühmas teatatud kõrvaltoimete tüübid ja sagedus oli sarnane kõrvaltoimete profiiliga monoravi saanud patsientidel. Sünnikoobi esinemisest ei teatatud 8-nädalase raviperioodi kestel kummaski ravirühmas. Kombinatsioonravi ja monoterapia rühmas esines kõrvalnähtuna hüpotensioon vastavalt 0,6% ja 0% ning pööratustunne 2,8% ja 3,1% patsientidest.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures juhuslikustatud, kontrollitud uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ebasoodsate tulemuste riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalkrak-kartsinoomi juhtu ja 8 629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalkrak-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkrak-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel ($\sim 25\,000$ mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega ($\sim 100\,000$ mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5; vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

Imendumine

Irbesartaan ja hüdroklorotiasiid on suu kaudu manustatavad ained ega vaja toime avaldumiseks biotransformatsiooni organismis. CoAprovel'i suukaudse manustamise järel on biosaadavus 60%...80% irbesartaani ja 50%...80% hüdroklorotiasiidi puhul. Toit ei mõjuta CoAprovel'i biosaadavust. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse irbesartaani puhul 1,5...2 tundi ja hüdroklorotiasiidi puhul 1...2,5 tundi pärast suukaudset manustamist.

Jaotumine

Irbesartaan seondub plasmavalkudega ligikaudu 96% ulatuses; vererakkudega seondumine on ebaoluline. Irbesartaani jaotusruumala on 53...93 liitrit. Hüdroklorotiasiid seondub plasmavalkudega ligikaudu 68% ulatuses, jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Irbesartaani farmakokineetika on annusvahemikus 10...600 mg lineaarne ja annusega proportsionaalne. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudse annuse manustamisel oli imendumise suurenemine proportsionaalsest väiksem, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Organismi kogukliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani täieliku eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Manustamisel üks kord ööpäevas saabub püsikontsentratsioon plasmas 3 ööpäeva pärast ravi alustamist. Kestval üks kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas (< 20%). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Annuse kohandamine naispatsientidel ei ole vajalik. Irbesartaani AUC ja C_{max} olid pisut suuremad eakatel (≥ 65 -aastastel) kui noorematel isikutel (18...40 aastastel). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi keskmine plasma poolväärtusaeg varieerub 5...15 tunnini.

Biotransformatsioon

Märgistatud ^{14}C irbesartaani suukaudse või intravenoosse manustamise järgselt oli 80%...85% ringlevast plasma radioaktiivsusest tuvastatav muutumata irbesartaanina. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniseerimise ja oksüdeerimise teel. Peamiseks ringlevaks metaboliidiks on irbesartaanglükuroniid (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt.

Eritumine

Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoossel ^{14}C irbesartaani manustamisel, on ligikaudu 20% radioaktiivsusest määratav uriinis, ülejäänud roojas. Vähem kui 2% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina. Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiirelt neerude kaudu. Vähemalt 61% suukaudsest annusest elimineerub neerude kaudu 24 tunni jooksul muutumatult. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid mitte hematoentsefaalbarjääri, ning eritub rinnapiima.

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiniinikliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg vereplasmas 21 tunnini.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Irbesartaan/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust hinnati rottidel ja makaakidel kuni 6 kuud väldanud uuringutes. Toksilisi ilminguid, mis võiksid omada tähendust inimesel, ei täheldatud. Järgmisi muutusi, mida täheldati rottidel ja makaakidel, kellele manustati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonis annustes 10/10 mg/kg ööpäevas ja 90/90 mg/kg ööpäevas, täheldati ka ühega neist kahest ravimist eraldi manustatuna ja/või tekkisid need sekundaarselt vererõhulangusele (märkimisväärsed toksikoloogilisi koostoimeid ei täheldatud):

- ☐ neerude muutused, mida iseloomustab urea ja kreatiniini seerumikontsentratsiooni kerge tõus ja jukstaglomerulaaraparaadi hüperplaasia/hüpertroofia, mis on irbesartaani ja reniin-angiotensiin süsteemi koostoime otsene tagajärg;
- ☐ kerged muutused erütrotsüütide parameetrites (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit);
- ☐ mõnel rotil täheldati mao värvuse muutust, haavandeid ja maolimaskestast nekroosikoldeid 6-kuulises toksilisuse uuringus irbesartaaniga annuses 90 mg/kg ööpäevas, hüdroklorotiasiidiga annuses 90 mg/kg ööpäevas ja irbesartaan/hüdroklorotiasiidiga 10/10 mg/kg ööpäevas. Neid kahjustusi ei täheldatud makaakidel;
- ☐ hüdroklorotiasiidi toime tõttu seerumi kaaliumisisalduse langus, mida sai osaliselt ära hoida, kui hüdroklorotiasiidi manustati kombinatsioonis irbesartaaniga.

Enamus ülaltoodud toimeid tekib irbesartaani farmakoloogilise aktiivsuse tõttu (angiotensiin-II blokeerimisest tingitud reniini vabanemise pärssimine, koos reniini tootvate rakkude stimulatsiooniga) ja ilmneb samuti AKE inhibiitoritega. Nendel leidudel ei ole mingit seost irbesartaani/hüdroklorotiasiidi terapeutiliste annuste kasutamisega inimestel.

Teratogeenset toimet ei täheldatud, kui emastele rottidel manustati kombineeritult irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi toksilises annuses. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimeid fertiilsusele loomuuuringutes ei hinnatud, sest ei ole alust arvata, et inimesel või loomal tekiks kõrvaltoimeid fertiilsusele kas irbesartaani või hüdroklorotiasiidi eraldi manustamisel. Siiski on teine angiotensiin-II antagonist eraldi manustatuna mõjutanud loomadel fertiilsuse näitajaid. Selline leid teise angiotensiin-II antagonistiga esines isegi väiksemate annuste korral manustatuna kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamisel ei täheldatud mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeenset toimet irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud manustamisel ei ole loomkatsetes uuritud.

Irbesartaan

Teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalselt süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenu. Mittekliinilistes ohutusuuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg ööpäevas makaakidel) languse punavereliblde näitajates (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma urea ja kreatiniini sisalduse tõus), mis arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi hüpotensiivsele toimele ja viivad neeruperfusiooni alanemisele. Lisaks tekitab irbesartaan jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg ööpäevas). Kõik need muutused arvatakse olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50...650 mg/kg ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduksiooni.

Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Küülikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasorganismile toksiline, ka surmav. Teratogeenset toimet ei täheldatud küülikutel ega rottidel.

Hüdroklorotiasiid

Mõnedes katsemudelites täheldati ebaselgeid tõendeid genotoksilise või kantserogeense toime kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos
naatriumkroskarmelloos
laktoosmonohüdraat
magneesiumstearaat
kolloidne ränidioksiid
preželatiniseeritud maisitärklis
punane ja kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis on 14 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 28 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 56 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 98 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 56 x 1 tabletti PVC/PVDC/Alumiinium üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. oktoober 1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. oktoober 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 38,5 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südame kujutis ühel poolel ja sissegraveeritud number 2875 teisel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Fikseeritud annusega kombinatsioon on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitav irbesartaani või hüdroklorotiasiidiga eraldi võetuna (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

CoAprovel'i võib võtta üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma.

Soovitada võib ka annuse tiitrimist individuaalsete toimeaine komponentidega (st. irbesartaani ja hüdroklorotiasiidiga).

Kliinilisel sobivusel kaalutakse üleminekut monoteraapialt kindlaksmääratud annustes fikseeritud kombinatsioonidele:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks 300 mg irbesartaani või CoAprovel 150 mg/12,5 mg ei ole piisav;
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks CoAprovel 300 mg/12,5 mg ei ole piisav.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord ööpäevas ei soovitata. Vajadusel võib CoAprovel'i manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata CoAprovel'i raske neerutalitluse häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatumad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

CoAprovel ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Kahjustatud maksatalitlusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja CoAprovel'i annust kohandada (vt lõik 4.3).

Eakad

Eakatel ei ole CoAprovel'i annuse korrigeerimine vajalik.

Lapsed

CoAprovel'i ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitel, sest ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes (hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6).
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).
- Refraktoorne hüpokaleemia, hüperkaltseemia.
- Raske maksapuudulikkus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.
- CoAprovel'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüpovoleemilised patsiendid

CoAprovel'i on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist CoAprovel'iga.

Neuuarteri stenoos - renovaskulaarne hüpertensioon

Bilateraalse neuuarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptorantagonistidega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi CoAprovel'i kasutamisel ei ole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantatsioon

CoAprovel'i manustamisel neerutalitluse häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusihappe sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused CoAprovel'i kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. CoAprovel'i ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min; vt lõik 4.3). Kahjustunud

neerutalitlusega patsientidel võib esineda tiasiiddiureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerutalitluse häirega patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min, kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järeelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Maksakahjustus

Kahjustunud maksatalitlusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel peab tiasiide kasutama ettevaatlikult, sest väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. CoAprovel'i kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kliinilised kogemused puuduvad.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole CoAprovel'i kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib häirida glükoositaluvust. Tiasiidravi käigus võib latentne diabeet manifesteeruda. Irbesartaan võib põhjustada hüpoglükeemiat, eriti suhkurtõvega patsientidel. Patsientidel, keda ravitakse insuliiniga või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete, tuleb kaaluda vere glükoosisisalduse asjakohast jälgimist; vajalik võib olla insuliini või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub CoAprovel'is, on see oht vähene või puudub.

Mõnel tiasiidravi saaval patsiendil võib tekkida hüperurikeemia või podagra ägenemine.

Elektrolüütide tasakaalu häired

Nagu kõigil diureetikumravi saavatel patsientidel, tuleb sobivate intervallidega perioodiliselt määrata seerumi elektrolüütide taset.

Tiasiidid, k.a hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Hoiatavateks vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häirete tunnusteks on: suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasevalu või krambid, lihasväsimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetraktihäired nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib kujuneda hüpokaleemia, võib samaaegne irbesartaani manustamine vähendada diureetikumitest põhjustatud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia risk on suurem maksatsirroosiga patsientidel, suure diureesiga patsientidel, suukaudselt ebapiisavalt elektrolüüte saavatel patsientidel ja patsientidel, kes saavad samaaegset ravi kortikosteroididega või AKTH-ga. Tänu CoAprovel'is sisalduvale irbesartaanile võib vastupidi tekkida hüperkaleemia, eriti neerukahjustuse ja/või südamepuudulikkuse ning diabeedi korral. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumitaseme adekvaatne jälgimine. Kaaliumisäästvate diureetikumide,

kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel koos CoAprovel'iga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Irbesartaani hüponatreemiat vähendava või ennetava toime kohta andmed puuduvad. Kloriididefitsiit on tavaliselt kerge ega vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada kaltsiumitaseme vahelduvat ning kergelt tõusu seerumis ilma teadaoleva kaltsiumiainevahetuse häireta. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi indikaatoriks. Tiasiidide manustamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist.

Tiasiidid suurendavad teadaolevalt magneesiumi eritumist uriiniga, mille tulemusena võib kujuneda hüpomagneeseemia.

Soole angioödeem

Angiotensiin II retseptori antagonistidega (sealhulgas CoAprovel) ravitud patsientidel on teatatud soole angioödeemist (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Sümptomid kadusid pärast angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise lõpetamist. Kui diagnoositakse soole angioödeem, tuleb CoAprovel'i kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Liitium

Liitiumi ja CoAprovel'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Dopingutestid

Ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib põhjustada positiivse analüütilise reaktsiooni dopingutestide läbiviimisel.

Üldised

Patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosteroonide süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi seda süsteemi mõjutavate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.5). Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsiendil põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Ülitundlikkusreaktsioon hüdroklorotiasiidile võib tekkida nii allergia või bronhiaalastma anamneesiga patsientidel kui ka ilma, kuid tõenäolisem on see sellise anamneesiga patsientidel.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud fotosensitiivseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Kui ravi ajal tekib fotosensitiivne reaktsioon, tuleks soovitada lõpetada ravi. Kui diureetikumi taasmääramine osutub vajalikuks, tuleb soovitada kaitsta katmata kehapiirkonda päikese või kunstliku ultraviolettkiirguse eest.

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidi või sulfoonamiidi derivaadi rühma kuuluvad ravimid võivad põhjustada isikupärase reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv lühinägevus ja äge suletudnurga glaukoom. Kuigi ka hüdroklorotiasiid on sulfoonamiid, on hüdroklorotiasiidiga seoses teatatud vaid üksikutest ägeda suletudnurga glaukoomi juhtudest. Sümptomiteks on äge nägemisteravuse langus või valu silmades ning tavaliselt tekib see tundide kuni nädalate jooksul alates ravi alustamisest. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti.

Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutuda, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem sulfoonamiidide või penitsilliini allergia (vt lõik 4.8).

Abiained

CoAprovel 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Mitte-melanoomne nahavähk

Taani Riikliku Vähiregistri põhjal on kahes epidemioloogilises uuringus täheldatud mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoomi ja lamerakk-kartsinoomi) riski tõusu seoses hüdroklorotiasiidi kumulatiivse süsteemse saadavuse suurenemisega.

Mitte-melanoomse nahavähi tekkemehhanismiks võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime. Hüdroklorotiasiidiga ravitavaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi tekke riskist ning juhendama, et nad regulaarselt kontrolliksid oma nahka igasuguste uute kahjustuste suhtes ning teavitaksid kohe kahtlaste nahakahjustuste tekkest. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama kaitsemeetmeid, nt päiksevalguse ja ultraviolettkiirguse vältimist ning vajadusel asjakohaste kaitsevahendite kasutamist. Kahtlasi nahakahjustusi peab kohe uurima, k.a biopsiamaterjali histoloogiline uuring. Mitte-melanoomset nahavähki eelnevalt põdenud patsientidel peab uuesti kaaluma hüdroklorotiasiidi kasutamise asjakohasust (vt ka lõik 4.8).

Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi manustamise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, k.a ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt minutite kuni tundide jooksul pärast hüdroklorotiasiidi manustamist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsutalitluse halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi, tuleb CoAprovel'i manustamine lõpetada ja raviga asjakohaselt. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid

CoAprovel'i antihüpertensiivne toime võib tugevneda teiste antihüpertensiivsete preparaatide samaaegsel kasutamisel. Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi (annustes kuni 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi) on ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete preparaatidega, sh kaltsiumikanali blokaatorid ja beetablokaatorid. Eelnev diureetikumide kasutamine suures annuses võib põhjustada hüpovoleemiat ja riski hüpotensiooni tekkeks, kui ravi alustatakse irbesartaaniga koos või ilma tiasiid-diureetikumita juhul kui kõigepealt ei korrigeerita hüpovoleemiat (vt lõik 4.4).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Enamgi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega võib CoAprovel'i kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suurened. Seetõttu on liitiumi ja CoAprovel'i kombineerimine mittesoovitav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Kaaliumisisaldust mõjutavad preparaadid

Hüdroklorotiasiidi kaaliumi väljutavat toimet tasakaalustab irbesartaani kaaliumi säästev toime. Hüdroklorotiasiidi toime kaaliumisisaldusele võib olla potentseeritud teiste kaaliumikadu ja hüpokaleemiat soodustavate ravimite poolt (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, amfoteritsiin, karbenoksoloon, bensüülpenitsilliini naatriumi sool). Ja vastupidi, tuginedes kogemustele reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamisel, samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi seerumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin) kasutamine võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Sellise riskiga patsientidel tuleb seerumi kaaliumisisaldust asjakohaselt jälgida.

Ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumisisalduse häired

Seerumi kaaliumisisalduse regulaarne jälgimine on soovitatav CoAprovel'i koosmanustamisel ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumitaseme häired (nt digitaalise glükosiidid, antiarütmikumid).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/ööpäevas) ja mitte-selektiivsed MSPVR-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda.

Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVR-ite kooskasutamine põhjustada neerutalitluse halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerutalitluse jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Repagliniid

Irbesartaan võib pärssida OATP1B1. Kliinilises uuringus teatati, et irbesartaani manustamine 1 tund enne repagliniidi (OATP1B1 substraat) suurendas repagliniidi maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas (C_{max}) ja süsteemset saadavust (AUC) vastavalt 1,8 ja 1,3 korda. Teises uuringus ei teatatud nende kahe ravimi koosmanustamisel olulistest farmakokineetilistest koostoimetest. Seetõttu võib olla vajalik suhkurtõve ravimi repagliniidi annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta

Hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuroniidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnenud märkimisväärsed farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate, nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

Lisainformatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta

Samaaegsel manustamisel võivad järgmised ravimid anda koostoimeid tiasiiddiureetikumidega.

Alkohol

Ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda.

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ja insuliin)

Võib osutada vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4).

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud

Anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub. CoAprovel tuleb võtta vähemalt üks tund enne või neli tundi pärast neid ravimeid.

Kortikosteroidid, AKTH

Võib süveneda elektrolüütide defitsiit, eriti hüpokaleemia.

Digitaalse glükosiidid

Tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustavad digitaalsest indutseeritud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite manustamine võib mõnel patsiendil vähendada tiasiiddiureetikumi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Vasopressiivsed amiinid (nt noradrenaliin)

Vasopressiivsete amiinide toime võib väheneda, kuid mitte tasemeni, mis välistaks nende kasutamist.

Mittedepolariseerivad müorelaksandid (nt tubokurariin)

Hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate skeletilihaskrelaksantide toimet.

Podagravastased ravimid

Hüdroklorotiasiidi kusihaape seerumisisaldust tõstva toime tõttu võib vajalikuks osutuda podagravastaste ravimite annuse korrigeerimine. Probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine võib osutuda vajalikuks. Koosmanustamine tiasiiddiureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile.

Kaltsiumisoolad

Tiasiiddiureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästvaid ravimeid (nt ravi vitamiiniga D) on vajalik määrata, võib vajalikuks osutuda kaltsiumi seerumitaseme jälgimine ja kaltsiumi annuse kohandamine.

Karbamasepiin

Karbamasepiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegset kasutamist on seostatud sümptomaatilise hüponatreemia riskiga. Nende samaaegsel kasutamisel tuleb jälgida elektrolüütide taset. Võimalusel tuleks kasutada mõne teise rühma diureetikumi.

Muud koostoimed

Tiasiidid võivad tugevdada beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet. Antikoliinergilised preparaadid (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust, vähendades mao-sooletrakti motoorikat ja mao tühjenemise kiirust. Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkimise ohtu. Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfaamid, metotreksaat) eliminatsiooni neerude kaudu ja suurendada nende müelosupressiivset toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
--

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerutalitluse nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia; vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerutalitlust ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal on kogemused piiratud, eriti esimese trimestri kohta. Loomkatsed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Tulenevalt hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisest toimemehhanismist võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril häirida loote-platsenta perfusiooni ning põhjustada loote ja vastsündinu ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada gestatsioonitursete, rasedusaegse hüpertensiooni ega preeklampsia raviks vähenenud plasmamahu ja platsenta hüpoperfusiooni riski tõttu, ilma et see avaldaks haiguse kulule soodsat mõju.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui ei saa kasutada mingit muud ravi.

CoAprovel sisaldab hüdroklorotiasiidi, mistõttu ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatav. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

Kuivõrd andmeid CoAprovel'i kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav CoAprovel'i siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnapiimaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid põhjustavad suurtes annustes tugevat diureesi ning võivad pärssida rinnapiima tootmist. CoAprovel kasutamine rinnapiimaga toitmise ajal ei ole soovitatav. Kui CoAprovel'i kasutatakse imetamisperioodil, peab ravimi annus olema võimalikult väike.

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta CoAprovel tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aegajalt tekkida pööratustunne või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Platseebokontrolliga uuringutes irbesartaani/hüdroklorotiasiidi erinevate annustega (vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg) ravi saanud 898 hüpertensiivsest patsiendist esines kõrvaltoimeid 29,5% patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid pööritustunne (5,6%), väsimus (4,9%), iiveldus/oksendamine (1,8%) ja urineerimishäired (1,4%). Lisaks sellele täheldati kliinilistes uuringutes vere urea lämmastiku (BUN; 2,3%), kreatiinkinaasi (1,7%) ja kreatiniini (1,1%) sisalduse suurenemist.

Spontaanselt teatatud või platseebo-kontrolliga uuringutes esinenud kõrvaltoimed on toodud Tabelis 1.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Platseebo-kontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed

<i>Uuringud:</i>	Sage:	uurea (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus
	Aeg-ajalt:	seerumi kaaliumi- ja naatriumisisalduse langus
<i>Südame häired:</i>	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Sage:	pööritustunne
	Aeg-ajalt:	ortostaatiline pööritustunne
	Teadmata:	peavalu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused:</i>	Teadmata:	tinnitus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata:	köha
<i>Seedetrakti häired:</i>	Sage:	iiveldus/oksendamine
	Aeg-ajalt:	kõhulahtisus
	Teadmata:	düspepsia, düsgeusia
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Sage:	urineerimishäired
	Teadmata:	neerutalitluse kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutel riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	Aeg-ajalt:	jäsemete turse
	Teadmata:	artralgia, müalgia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Teadmata:	hüperkaleemia
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Aeg-ajalt:	naha punetus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Sage:	väsimus
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu angioödeem, lööve, urtikaaria
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Aeg-ajalt:	ikterus
	Teadmata:	hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunktsioon, libiido muutused

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kummagi üksikkomponenti kohta, mis võivad olla ka CoAprovel'i potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud CoAprovel'i komponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

Tabel 2: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid **irbesartaani** kasutamisel

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	aneemia, trombotsütopeenia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Aeg-ajalt:	valu rindkeres
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Teadmata:	anafülaktiline reaktsioon, k.a anafülaktiline šokk
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Teadmata:	hüpoglükeemia
<i>Seedetrakti häired</i>	Harv:	soole angioödeem

Tabel 3: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid **hüdroklorotiasiidi** kasutamisel

<i>Uuringud:</i>	Teadmata:	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh. hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükosuuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
<i>Südame häired:</i>	Teadmata:	südame arütmia
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	aplastiline aneemia, luuüdi depressioon, neutropeenia/agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	vertiigo, paresteesia, kerge pööratustunne, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata:	mööduv hägusnägemine, ksantopsia, äge müopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom, silma soonkesta efusioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Väga harv	äge respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)
	Teadmata:	respiratoorne distress (k.a pneumoniit ja kopsuturse)
<i>Seedetrakti häired:</i>	Teadmata:	pankreatiit, anoreksia, diarröa, kõhukinnisus, maoärritus, siaaladeniit, isu kaotus
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Teadmata:	interstitsiaalne nefriit, neerutalitluse häired
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Teadmata:	anafülaktilised reaktsioonid, toksiline epidermaalne nekrolüüs, nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit), erütematoosse luupuse-sarnased nahareaktsioonid, lööve, erütematoosse luupuse nahavormi ägenemine, fotosensitiivsed reaktsioonid, lööve, nõgestõbi
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	Teadmata:	nõrkus, lihasspasmid
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Teadmata:	posturaalne hüpotensioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Teadmata:	palavik
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata:	ikterus (intrahepaatiline kolestaatilise kollasus)
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Teadmata:	depressioon, unehäired
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)</i>	Teadmata:	mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Hüdroklorotiasiidi annusest sõltuvad kõrvaltoimed (eeskätt elektrolüütide tasakaaluhäired) võivad süveneda hüdroklorotiasiidi annuse tiitrimisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

CoAprovel'i üleannustamise kohta puudub konkreetne informatsioon. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravi sõltub ravimi võtmisest möödunud ajast ja sümptomite tõsidusest. Soovitavate ravivõtete hulka kuuluvad oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannustamise korral võib olla abiks ka aktiveeritud süsi. Sageli tuleb kontrollida seerumi elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust. Hüpotensiooni korral tuleb patsient asetada selili asendisse, kiiresti asendada soolade ja vedeliku kadu.

Irbesartaani tõenäolisemad üleannuse avaldumisvormid on hüpotensioon ja tahhükardia, võib esineda ka bradükardiat.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamist seostatakse elektrolüütide kaotuse tekkimise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja ülemäärasest diureesist tingitud dehüdratsiooniga. Kõige sagedasemaks tunnuseks ja sümptomiks üledoseerimisel on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasspasme ja/või vallandada südame rütmihäireid, mida on seostatud ka samaaegselt kasutatavate südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide toimega.

Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav. Hüdroklorotiasiidi eritumise määr hemodialüüsiga ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin-II antagonist, kombinatsioonid
ATC-kood: C09DA04.

Toimemehhanism

CoAprovel on angiotensiin-II retseptori antagonist irbesartaani ja tiasiiddiureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravim. Toimeainete kombineerimisel saavutatakse aditiivne antihüpertensiivne toime, mis alandab vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

Irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (alatüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib see kõik angiotensiin-II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin-II päritolust või sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiin-II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoteraapiana ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt patsientidel elektrolüütide tasakaaluhäirete riskita (vt lõik 4.4 ja 4.5). Irbesartaan ei inhibeeriks AKE (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiidide hüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad neerudes elektrolüütide reabsorptsiooni tubulaarmehhanismi, suurendades otseselt naatriumi ja kloriidide ekskretsiooni enam-vähem võrdses koguses. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust, suurendab aldosterooni sekretsiooni, misjärel suureneb kaaliumi ja vesinikkarbonaadi kaotus uriiniga ja väheneb seerumi kaaliumisisaldus. Eeldatavasti reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi blokeerumise tõttu, peatab

irbesartaani samaaegne manustamine nendest diureetikumidest põhjustatud kaaliumikaotuse. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime algab 2 tundi pärast manustamist, maksimumtoime esineb 4 tundi pärast manustamist, kusjuures toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani kombineerimine terapeutilises annusevahemikus toob kaasa annusest sõltuva aditiivse vererõhu languse. 12,5 mg hüdroklorotiasiidi lisamine 300 mg irbesartaanile üks kord ööpäevas patsientidele, kellel ainult 300 mg irbesartaaniga ei saavutatud piisavat ravitoimet, saavutati täiendav platseebo-korrigeeritud diastoolse vererõhu langus kuni 6,1 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Kombinatsioon 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi tekitab üldiselt kuni 13,6/11,5 mmHg platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse.

Piiratud ulatusega kliinilised andmed (7 patsienti 22-st) osutavad, et patsientidel, kelle vererõhk ei olnud kontrollitud 300 mg/12,5 mg kombinatsiooniga võib saada ravivastuse annuse tiitrimisel kuni 300 mg/25 mg. Sellistel patsientidel täheldati nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu täiendavat alanemist (vastavalt 13,3 ja 8,3 mm Hg).

Kerge ja mõõduka hüpertensiooniga patsientidele üks kord ööpäevas annustatuna annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi keskmise süstoolse/diastoolse platseebo-korrigeeritud vererõhu languse kuni 12,9/6,9 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Toime maksimum esineb 3...6 tunnil. Ambulatoorse vererõhumonitooringu abil hinnates annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kombinatsioon üks kord ööpäevas manustatuna 24 tundi püsiva vererõhu languse keskmise 24-tunnise platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu langusega kuni 15,8/10,0 mmHg. Ambulatoorsel vererõhumonitooringul oli CoAprovel'i 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe 100%. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe oli CoAprovel 150 mg/12,5 mg ja CoAprovel 300 mg/12,5 mg puhul vastavalt 68% ja 76%. Manustamisel üks kord ööpäevas ei tekkinud toime maksimumil ülemäära vererõhu langust ja saavutati ohutu ja efektiivne vererõhu langus 24 tunniks.

Irbesartaani lisamine ravile patsientidel, kelle vererõhk ei olnud adekvaatselt kontrollitud ainult 25 mg hüdroklorotiasiidiga, andis täiendava platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni vererõhku langetav toime ilmneb pärast esimest annust, muutub oluliseks 1...2 nädala pärast ja saavutab maksimumi 6...8 nädalaks. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi toime püsis pikaajalistes järeluuringutes üle aasta. Tagasilöögi-hüpertensiooni ei ole täheldatud ei eraldi manustatud irbesartaani ega hüdroklorotiasiidiga, kuigi vastavaid uuringuid CoAprovel'iga ei ole tehtud.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimet haigestumusele ja suremusele ei ole uuritud. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski.

Ravivastus CoAprovel'ile ei sõltu vanusest ega soost. Nagu ka teiste reniini-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, on ka ravivastus irbesartaani monoterapiale hüpertensiooniga mustanahalistel patsientidel märkimisväärselt väiksem. Kui irbesartaani manustatakse väikese annuse hüdroklorotiasiidiga (nt 12,5 mg ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistele patsientidele lähedane mitte-mustanahalistega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP $\geq$ 110 mmHg) esimeses ravis hinnati CoAprovel'i efektiivsust ja ohutust mitmekeskuselises juhuslikustatud topeltpimendatud aktiivse kontrollrühmaga 8 nädalat väldanud paralleelrühmadega uuringus. Suhtes 2:1 juhuslikustati kokku 697 patsienti saama kas 150 mg/12,5 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaani, mille annus tuli (enne kui hinnati ravivastust madalamale annusele) ühe nädala möödudes suurendada vastavalt kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 300 mg irbesartaani.

Värvatutest 58% olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 52,5 aastat, 13% neist oli ≥ 65 -aastased ning vaid 2% olid ≥ 75 -aastased. Diabeet esines 12%, hüperlipideemia 34% ning kõige sagedasema kardiovaskulaarse haigusena stabiilne stenokardia 3,5% uuringus osalenutest.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli võrrelda patsientide osakaale, kellel diastoolne vererõhk istudes alanes ravieesmärgini (SeDBP < 90 mmHg) uuringu viiendaks ravinädalaks. Kombinatsioonravi rühmas saavutas ravieesmärgi, SeDBP < 90 mmHg enne ravimi manustamist, 47,2% patsientidest võrreldes 33,2% irbesartaani rühmas ($p = 0,0005$). Keskmine ravieelne vererõhk oli ligikaudu 172/113 mmHg mõlemas rühmas ning SeSBP/SeDBP alanes uuringu viiendaks ravinädalaks vastavalt 30,8/24,0 mmHg ja 21,1/19,3 mmHg võrra irbesartaan/hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani rühmas ($p < 0,0001$).

Kombinatsioonravirühmas teatatud kõrvaltoimete tüübid ja sagedus oli sarnane kõrvaltoimete profiiliga monoravi saanud patsientidel. Süngoobi esinemisest ei teatatud 8-nädalase raviperioodi kestel kummaski ravirühmas. Kombinatsioonravi ja monoterapia rühmas esines kõrvalnähtuna hüpotensioon vastavalt 0,6% ja 0% ning pööratustunne 2,8% ja 3,1% patsientidest.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures juhuslikustatud, kontrollitud uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagoniste ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ebasoodsate tulemuste riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalkrak-kartsinoomi juhtu ja 8 629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalkrak-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkrak-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel ($\sim 25\,000$ mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega ($\sim 100\,000$ mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5; vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

Imendumine

Irbesartaan ja hüdroklorotiasiid on suu kaudu manustatavad ained ega vaja toime avaldumiseks biotransformatsiooni organismis. CoAprovel'i suukaudse manustamise järel on biosaadavus 60%...80% irbesartaani ja 50%...80% hüdroklorotiasiidi puhul. Toit ei mõjuta CoAprovel'i biosaadavust. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse irbesartaani puhul 1,5...2 tundi ja hüdroklorotiasiidi puhul 1...2,5 tundi pärast suukaudset manustamist.

Jaotumine

Irbesartaan seondub plasmavalkudega ligikaudu 96% ulatuses; vererakkudega seondumine on ebaoluline. Irbesartaani jaotusruumala on 53...93 liitrit. Hüdroklorotiasiid seondub plasmavalkudega ligikaudu 68% ulatuses, jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Irbesartaani farmakokineetika on annusvahemikus 10...600 mg lineaarne ja annusega proportsionaalne. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudse annuse manustamisel oli imendumise suurenemine proportsionaalsest väiksem, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Organismi kogukliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani täieliku eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Manustamisel üks kord ööpäevas saabub püsikontsentratsioon plasmas 3 ööpäeva pärast ravi alustamist. Kestval üks kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas (< 20%). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Annuse kohandamine naispatsientidel ei ole vajalik. Irbesartaani AUC ja C_{max} olid pisut suuremad eakatel (≥ 65 -aastastel) kui noorematel isikutel (18...40 aastastel). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi keskmine plasma poolväärtusaeg varieerub 5...15 tunnini.

Biotransformatsioon

Märgistatud ^{14}C irbesartaani suukaudse või intravenoosse manustamise järgselt oli 80%...85% ringlevast plasma radioaktiivsusest tuvastatav muutumata irbesartaanina. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniseerimise ja oksüdeerimise teel. Peamiseks ringlevaks metaboliidiks on irbesartaanglükuroniid (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt.

Eritumine

Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoossel ^{14}C irbesartaani manustamisel, on ligikaudu 20% radioaktiivsusest määratav uriinis, ülejäänud roojas. Vähem kui 2% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina. Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiirelt neerude kaudu. Vähemalt 61% suukaudsest annusest elimineerub neerude kaudu 24 tunni jooksul muutumatult. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid mitte hematoentsefaalbarjääri, ning eritub rinnapiima.

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiniinikliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg vereplasmas 21 tunnini.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust hinnati rottidel ja makaakidel kuni 6 kuud väldanud uuringutes. Toksilisi ilminguid, mis võiksid omada tähendust inimesel, ei täheldatud. Järgmisi muutusi, mida täheldati rottidel ja makaakidel, kellele manustati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonis annustes 10/10 mg/kg ööpäevas ja 90/90 mg/kg ööpäevas, täheldati ka ühega neist kahest ravimist eraldi manustatuna ja/või tekkisid need sekundaarselt vererõhulangusele (märkimisväärsed toksikoloogilisi koostoimeid ei täheldatud):

- ☐ neerude muutused, mida iseloomustab urea ja kreatiniini seerumikontsentratsiooni kerge tõus ja jukstaglomerulaaraparaadi hüperplaasia/hüpertroofia, mis on irbesartaani ja reniin-angiotensiin süsteemi koostoime otsene tagajärg;
- ☐ kerged muutused erütrotsüütide parameetrites (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit);
- ☐ mõnel rotil täheldati mao värvuse muutust, haavandeid ja maolimaskestast nekroosikoldeid 6-kuulises toksilisuse uuringus irbesartaaniga annuses 90 mg/kg ööpäevas, hüdroklorotiasiidiga annuses 90 mg/kg ööpäevas ja irbesartaan/hüdroklorotiasiidiga 10/10 mg/kg ööpäevas. Neid kahjustusi ei täheldatud makaakidel;
- ☐ hüdroklorotiasiidi toime tõttu seerumi kaaliumisisalduse langus, mida sai osaliselt ära hoida, kui hüdroklorotiasiidi manustati kombinatsioonis irbesartaaniga.

Enamus ülaltoodud toimeid tekib irbesartaani farmakoloogilise aktiivsuse tõttu (angiotensiin-II blokeerimisest tingitud reniini vabanemise pärssimine, koos reniini tootvate rakkude stimulatsiooniga) ja ilmneb samuti AKE inhibiitoritega. Nendel leidudel ei ole mingit seost irbesartaani/hüdroklorotiasiidi terapeutiliste annuste kasutamisega inimestel.

Teratogeenset toimet ei täheldatud, kui emastele rottidel manustati kombineeritult irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi toksilises annuses. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimeid fertiilsusele loomuuuringutes ei hinnatud, sest ei ole alust arvata, et inimesel või loomal tekiks kõrvaltoimeid fertiilsusele kas irbesartaani või hüdroklorotiasiidi eraldi manustamisel. Siiski on teine angiotensiin-II antagonist eraldi manustatuna mõjutanud loomadel fertiilsuse näitajaid. Selline leid teise angiotensiin-II antagonistiga esines isegi väiksemate annuste korral manustatuna kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamisel ei täheldatud mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeenset toimet irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud manustamisel ei ole loomkatsetes uuritud.

Irbesartaan

Teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalselt süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenu. Mittekliinilistes ohutusuuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg ööpäevas makaakidel) languse punaverelibledel näitajates (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma urea ja kreatiniini sisalduse tõus), mis arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi hüpotensiivsele toimele ja viivad neeruperfusiooni alanemisele. Lisaks tekitab irbesartaan jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg ööpäevas). Kõik need muutused arvatakse olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50...650 mg/kg ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduksiooni.

Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Küülikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasorganismile toksiline, ka surmav. Teratogeenset toimet ei täheldatud küülikutel ega rottidel.

Hüdroklorotiasiid

Mõnedes katsemudelites täheldati ebaselgeid tõendeid genotoksilise või kantserogeense toime kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat
mikrokristalne tselluloos
naatriumkroscarmelloos
hüpromelloos
ränidioksiid
magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

laktoosmonohüdraat
hüpromelloos
titaandioksiid
makrogool 3000
punane ja kollane raudoksiid
karnaubavaha

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis on 14 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 56 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 84 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 90 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistrites.

Pakendis on 98 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. oktoober 1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. oktoober 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CoAprovel 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 89,5 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südame kujutis ühel poolel ja sissegraveeritud number 2876 teisel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Fikseeritud annusega kombinatsioon on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitav irbesartaani või hüdroklorotiasiidiga eraldi võetuna (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

CoAprovel'i võib võtta üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma.

Soovitada võib ka annuse tiitrimist individuaalsete toimeaine komponentidega (st. irbesartaani ja hüdroklorotiasiidiga).

Kliinilisel sobivusel kaalutakse üleminekut monoteraapialt kindlaksmääratud annustes fikseeritud kombinatsioonidele:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks 300 mg irbesartaani või CoAprovel 150 mg/12,5 mg ei ole piisav;
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks CoAprovel 300 mg/12,5 mg ei ole piisav.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord ööpäevas ei soovitata. Vajadusel võib CoAprovel'i manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata CoAprovel'i raske neerutalitluse häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatumad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

CoAprovel ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Kahjustatud maksatalitlusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja CoAprovel'i annust kohandada (vt lõik 4.3).

Eakad

Eakatel ei ole CoAprovel'i annuse korrigeerimine vajalik.

Lapsed

CoAprovel'i ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitel, sest ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes (hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6).
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).
- Refraktoorne hüpokaleemia, hüperkaltseemia.
- Raske maksapuudulikkus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.
- CoAprovel'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüpovoleemilised patsiendid

CoAprovel'i on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist CoAprovel'iga.

Neeruarteri stenoos - renovaskulaarne hüpertensioon

Bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptorantagonistidega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi CoAprovel'i kasutamisel ei ole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantatsioon

CoAprovel'i manustamisel neerutalitluse häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusihappe sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused CoAprovel'i kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. CoAprovel'i ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min; vt lõik 4.3). Kahjustunud

neerutalitlusega patsientidel võib esineda tiasiiddiureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerutalitluse häirega patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min, kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Maksakahjustus

Kahjustunud maksatalitlusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel peab tiasiide kasutama ettevaatlikult, sest väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. CoAprovel'i kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kliinilised kogemused puuduvad.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole CoAprovel'i kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib häirida glükoositaluvust. Tiasiidravi käigus võib latentne diabeet manifesteeruda. Irbesartaan võib põhjustada hüpoglükeemiat, eriti suhkurtõvega patsientidel. Patsientidel, keda ravitakse insuliiniga või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete, tuleb kaaluda vere glükoosisisalduse asjakohast jälgimist; vajalik võib olla insuliini või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub CoAprovel'is, on see oht vähene või puudub.

Mõnel tiasiidravi saaval patsiendil võib tekkida hüperurikeemia või podagra ägenemine.

Elektrolüütide tasakaalu häired

Nagu kõigil diureetikumravi saavatel patsientidel, tuleb sobivate intervallidega perioodiliselt määrata seerumi elektrolüütide taset.

Tiasiidid, k.a hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Hoiatavateks vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häirete tunnusteks on: suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasevalu või krambid, lihasväsimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetraktihäired nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib kujuneda hüpokaleemia, võib samaaegne irbesartaani manustamine vähendada diureetikumitest põhjustatud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia risk on suurem maksatsirroosiga patsientidel, suure diureesiga patsientidel, suukaudselt ebapiisavalt elektrolüüte saavatel patsientidel ja patsientidel, kes saavad samaaegset ravi kortikosteroididega või AKTH-ga. Tänu CoAprovel'is sisalduvale irbesartaanile võib vastupidi tekkida hüperkaleemia, eriti neerukahjustuse ja/või südamepuudulikkuse ning diabeedi korral. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumitaseme adekvaatne jälgimine. Kaaliumisäästvate diureetikumide,

kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel koos CoAprovel'iga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Irbesartaani hüponatreemiat vähendava või ennetava toime kohta andmed puuduvad. Kloriididefitsiit on tavaliselt kerge ega vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada kaltsiumitaseme vahelduvat ning kerget tõusu seerumis ilma teadaoleva kaltsiumiainevahetuse häireta. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi indikaatoriks. Tiasiidide manustamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist.

Tiasiidid suurendavad teadaolevalt magneesiumi eritumist uriiniga, mille tulemusena võib kujuneda hüpomagneesemia.

Soole angioödeem

Angiotensiin II retseptori antagonistidega (sealhulgas CoAprovel) ravitud patsientidel on teatatud soole angioödeemist (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Sümptomid kadusid pärast angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise lõpetamist. Kui diagnoositakse soole angioödeem, tuleb CoAprovel'i kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Liitium

Liitiumi ja CoAprovel'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Dopingutestid

Ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib põhjustada positiivse analüütilise reaktsiooni dopingutestide läbiviimisel.

Üldised

Patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosteroonide süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi seda süsteemi mõjutavate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.5). Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsiendil põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Ülitundlikkusreaktsioon hüdroklorotiasiidile võib tekkida nii allergia või bronhiaalastma anamneesiga patsientidel kui ka ilma, kuid tõenäolisem on see sellise anamneesiga patsientidel.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud fotosensitiivseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Kui ravi ajal tekib fotosensitiivne reaktsioon, tuleks soovitada lõpetada ravi. Kui diureetikumi taasmääramine osutub vajalikuks, tuleb soovitada kaitsta katmata kehapiirkonda päikese või kunstliku ultraviolettkiirguse eest.

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidi või sulfoonamiidi derivaadi rühma kuuluvad ravimid võivad põhjustada isikupärase reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv lühinägevus ja äge suletudnurga glaukoom. Kuigi ka hüdroklorotiasiid on sulfoonamiid, on hüdroklorotiasiidiga seoses teatatud vaid üksikutest ägeda suletudnurga glaukoomi juhtudest. Sümptomiteks on äge nägemisteravuse langus või valu silmades ning tavaliselt tekib see tundide kuni nädalate jooksul alates ravi alustamisest. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti.

Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutuda, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem sulfoonamiidide või penitsilliini allergia (vt lõik 4.8).

Abiained

CoAprovel 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Mitte-melanoomne nahavähk

Taani Riikliku Vähiregistri põhjal on kahes epidemioloogilises uuringus täheldatud mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoomi ja lamerakk-kartsinoomi) riski tõusu seoses hüdroklorotiasiidi kumulatiivse süsteemse saadavuse suurenemisega.

Mitte-melanoomse nahavähi tekkemehhanismiks võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime. Hüdroklorotiasiidiga ravitavaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi tekke riskist ning juhendama, et nad regulaarselt kontrolliksid oma nahka igasuguste uute kahjustuste suhtes ning teavitaksid kohe kahtlaste nahakahjustuste tekkest. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama kaitsemeetmeid, nt päiksevalguse ja ultraviolettkiirguse vältimist ning vajadusel asjakohaste kaitsevahendite kasutamist. Kahtlasi nahakahjustusi peab kohe uurima, k.a biopsiamaterjali histoloogiline uuring. Mitte-melanoomset nahavähki eelnevalt põdenud patsientidel peab uuesti kaaluma hüdroklorotiasiidi kasutamise asjakohasust (vt ka lõik 4.8).

Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi manustamise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, k.a ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt minutite kuni tundide jooksul pärast hüdroklorotiasiidi manustamist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsutalitluse halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi, tuleb CoAprovel'i manustamine lõpetada ja ravida asjakohaselt. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid

CoAprovel'i antihüpertensiivne toime võib tugevneda teiste antihüpertensiivsete preparaatide samaaegsel kasutamisel. Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi (annustes kuni 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi) on ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete preparaatidega, sh kaltsiumikanali blokaatorid ja beetablokaatorid. Eelnev diureetikumide kasutamine suures annuses võib põhjustada hüpovoleemiat ja riski hüpotensiooni tekkeks, kui ravi alustatakse irbesartaaniga koos või ilma tiasiid-diureetikumita juhul kui kõigepealt ei korrigeerita hüpovoleemiat (vt lõik 4.4).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Enamgi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega võib CoAprovel'i kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suurened. Seetõttu on liitiumi ja CoAprovel'i kombineerimine mittesoovitav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Kaaliumisisaldust mõjutavad preparaadid

Hüdroklorotiasiidi kaaliumi väljutavat toimet tasakaalustab irbesartaani kaaliumi säästev toime. Hüdroklorotiasiidi toime kaaliumisisaldusele võib olla potentseeritud teiste kaaliumikadu ja hüpokaleemiat soodustavate ravimite poolt (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, amfoteritsiin, karbenoksoloon, bensüülpenitsilliini naatriumi sool). Ja vastupidi, tuginedes kogemustele reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamisel, samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi seerumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin) kasutamine võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Sellise riskiga patsientidel tuleb seerumi kaaliumisisaldust asjakohaselt jälgida.

Ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumisisalduse häired

Seerumi kaaliumisisalduse regulaarne jälgimine on soovitatav CoAprovel'i koosmanustamisel ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumitaseme häired (nt digitaalise glükosiidid, antiarütmikumid).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/ööpäevas) ja mitte-selektiivsed MSPVR-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda.

Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVR-ite kooskasutamine põhjustada neerutalitluse halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerutalitluse jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Repagliniid

Irbesartaan võib pärssida OATP1B1. Kliinilises uuringus teatati, et irbesartaani manustamine 1 tund enne repagliniidi (OATP1B1 substraat) suurendas repagliniidi maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas (C_{max}) ja süsteemset saadavust (AUC) vastavalt 1,8 ja 1,3 korda. Teises uuringus ei teatatud nende kahe ravimi koosmanustamisel olulistest farmakokineetilistest koostoimetest. Seetõttu võib olla vajalik suhkurtõve ravimi repagliniidi annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta

Hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuroniidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnenud märkimisväärsed farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate, nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

Lisainformatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta

Samaaegsel manustamisel võivad järgmised ravimid anda koostoimeid tiasiiddiureetikumidega.

Alkohol

Ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda.

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ja insuliin)

Võib osutada vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4).

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud

Anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub. CoAprovel tuleb võtta vähemalt üks tund enne või neli tundi pärast neid ravimeid.

Kortikosteroidid, AKTH

Võib süveneda elektrolüütide defitsiit, eriti hüpokaleemia.

Digitaalse glükosiidid

Tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustavad digitaalsest indutseeritud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite manustamine võib mõnel patsiendil vähendada tiasiiddiureetikumi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Vasopressiivsed amiinid (nt noradrenaliin)

Vasopressiivsete amiinide toime võib väheneda, kuid mitte tasemeni, mis välistaks nende kasutamist.

Mittedepolariseerivad müorelaksandid (nt tubokurariin)

Hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate skeletilihaskrelaksantide toimet.

Podagravastased ravimid

Hüdroklorotiasiidi kusihaape seerumisisaldust tõstva toime tõttu võib vajalikuks osutuda podagravastaste ravimite annuse korrigeerimine. Probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine võib osutuda vajalikuks. Koosmanustamine tiasiiddiureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile.

Kaltsiumisoolad

Tiasiiddiureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästvaid ravimeid (nt ravi vitamiiniga D) on vajalik määrata, võib vajalikuks osutuda kaltsiumi seerumitaseme jälgimine ja kaltsiumi annuse kohandamine.

Karbamasepiin

Karbamasepiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegset kasutamist on seostatud sümptomaatilise hüponatreemia riskiga. Nende samaaegsel kasutamisel tuleb jälgida elektrolüütide taset. Võimalusel tuleks kasutada mõne teise rühma diureetikumi.

Muud koostoimed

Tiasiidid võivad tugevdada beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet. Antikoliinergilised preparaadid (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust, vähendades mao-sooletrakti motoorikat ja mao tühjenemise kiirust. Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkimise ohtu. Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfaamid, metotreksaat) eliminatsiooni neerude kaudu ja suurendada nende müelosupressiivset toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
--

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerutalitluse nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia; vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerutalitlust ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal on kogemused piiratud, eriti esimese trimestri kohta. Loomkatsed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Tulenevalt hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisest toimemehhanismist võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril häirida loote-platsenta perfusiooni ning põhjustada loote ja vastsündinu ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada gestatsioonitursete, rasedusaegse hüpertensiooni ega preeklampsia raviks vähenenud plasmamahu ja platsenta hüpoperfusiooni riski tõttu, ilma et see avaldaks haiguse kulule soodsat mõju.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui ei saa kasutada mingit muud ravi.

CoAprovel sisaldab hüdroklorotiasiidi, mistõttu ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatav. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

Kuivõrd andmeid CoAprovel'i kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav CoAprovel'i siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnapiimaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid põhjustavad suurtes annustes tugevat diureesi ning võivad pärssida rinnapiima tootmist. CoAprovel kasutamine rinnapiimaga toitmise ajal ei ole soovitatav. Kui CoAprovel'i kasutatakse imetamisperioodil, peab ravimi annus olema võimalikult väike.

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta CoAprovel tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aegajalt tekkida pööratustunne või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Platseebokontrolliga uuringutes irbesartaani/hüdroklorotiasiidi erinevate annustega (vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg) ravi saanud 898 hüpertensiivsest patsiendist esines kõrvaltoimeid 29,5% patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid pööritustunne (5,6%), väsimus (4,9%), iiveldus/oksendamine (1,8%) ja urineerimishäired (1,4%). Lisaks sellele täheldati kliinilistes uuringutes vere urea lämmastiku (BUN; 2,3%), kreatiinkinaasi (1,7%) ja kreatiniini (1,1%) sisalduse suurenemist.

Spontaanselt teatatud või platseebo-kontrolliga uuringutes esinenud kõrvaltoimed on toodud Tabelis 1.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Platseebo-kontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed

<i>Uuringud:</i>	Sage:	uurea (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus
	Aeg-ajalt:	seerumi kaaliumi- ja naatriumisisalduse langus
<i>Südame häired:</i>	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Sage:	pööritustunne
	Aeg-ajalt:	ortostaatiline pööritustunne
	Teadmata:	peavalu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused:</i>	Teadmata:	tinnitus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata:	köha
<i>Seedetrakti häired:</i>	Sage:	iiveldus/oksendamine
	Aeg-ajalt:	kõhulahtisus
	Teadmata:	düspepsia, düsgeusia
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Sage:	urineerimishäired
	Teadmata:	neerutalitluse kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutel riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	Aeg-ajalt:	jäsemete turse
	Teadmata:	artralgia, müalgia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Teadmata:	hüperkaleemia
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Aeg-ajalt:	naha punetus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Sage:	väsimus
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu angioödeem, lööve, urtikaaria
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Aeg-ajalt:	ikterus
	Teadmata:	hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunktsioon, libiido muutused

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kummagi üksikkomponenti kohta, mis võivad olla ka CoAprovel'i potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud CoAprovel'i komponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

Tabel 2: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid **irbesartaani** kasutamisel

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	aneemia, trombotsütopeenia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Aeg-ajalt:	valu rindkeres
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Teadmata:	anafülaktiline reaktsioon, k.a anafülaktiline šokk
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Teadmata:	hüpoglükeemia
<i>Seedetrakti häired</i>	Harv:	soole angioödeem

Tabel 3: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid **hüdroklorotiasiidi** kasutamisel

<i>Uuringud:</i>	Teadmata:	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh. hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükosuuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
<i>Südame häired:</i>	Teadmata:	südame arütmia
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	aplastiline aneemia, luuüdi depressioon, neutropeenia/agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	vertiigo, paresteesia, kerge pööratustunne, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata:	mööduv hägusnägemine, ksantopsia, äge müopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom, silma soonkesta efusioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Väga harv	äge respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)
	Teadmata:	respiratoorne distress (k.a pneumoniit ja kopsuturse)
<i>Seedetrakti häired:</i>	Teadmata:	pankreatiit, anoreksia, diarröa, kõhukinnisus, maoärritus, siaaladeniit, isu kaotus
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Teadmata:	interstitsiaalne nefriit, neerutalitluse häired
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Teadmata:	anafülaktilised reaktsioonid, toksiline epidermaalne nekrolüüs, nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit), erütematoosse luupuse-sarnased nahareaktsioonid, lööve, erütematoosse luupuse nahavormi ägenemine, fotosensitiivsed reaktsioonid, lööve, nõgestõbi
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	Teadmata:	nõrkus, lihasspasmid
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Teadmata:	posturaalne hüpotensioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Teadmata:	palavik
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata:	ikterus (intrahepaatiline kolestaatilise kollasus)
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Teadmata:	depressioon, unehäired
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)</i>	Teadmata:	mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Hüdroklorotiasiidi annusest sõltuvad kõrvaltoimed (eeskätt elektrolüütide tasakaaluhäired) võivad süveneda hüdroklorotiasiidi annuse tiitrimisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

CoAprovel'i üleannustamise kohta puudub konkreetne informatsioon. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravi sõltub ravimi võtmisest möödunud ajast ja sümptomite tõsidusest. Soovitavate ravivõtete hulka kuuluvad oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannustamise korral võib olla abiks ka aktiveeritud süsi. Sageli tuleb kontrollida seerumi elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust. Hüpotensiooni korral tuleb patsient asetada selili asendisse, kiiresti asendada soolade ja vedeliku kadu.

Irbesartaani tõenäolisemad üleannuse avaldumisvormid on hüpotensioon ja tahhükardia, võib esineda ka bradükardiat.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamist seostatakse elektrolüütide kaotuse tekkimise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja ülemäärasest diureesist tingitud dehüdratsiooniga. Kõige sagedasemaks tunnuseks ja sümptomiks üledoseerimisel on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasspasme ja/või vallandada südame rütmihäireid, mida on seostatud ka samaaegselt kasutatavate südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide toimega.

Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav. Hüdroklorotiasiidi eritumise määr hemodialüüsiga ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin-II antagonist, kombinatsioonid
ATC-kood: C09DA04.

Toimemehhanism

CoAprovel on angiotensiin-II retseptori antagonist irbesartaani ja tiasiiddiureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravim. Toimeainete kombineerimisel saavutatakse aditiivne antihüpertensiivne toime, mis alandab vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

Irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (alatüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib see kõik angiotensiin-II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin-II päritolust või sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiin-II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapiana ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt patsientidel elektrolüütide tasakaaluhäirete riskita (vt lõik 4.4 ja 4.5). Irbesartaan ei inhibeeriks AKE (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiidide hüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad neerudes elektrolüütide reabsorptsiooni tubulaarmehhanismi, suurendades otseselt naatriumi ja kloriidide ekskretsiooni enam-vähem võrdses koguses. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust, suurendab aldosterooni sekretsiooni, misjärel suureneb kaaliumi ja vesinikkarbonaadi kaotus uriiniga ja väheneb seerumi kaaliumisisaldus. Eeldatavasti reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi blokeerumise tõttu, peatab

irbesartaani samaaegne manustamine nendest diureetikumidest põhjustatud kaaliumikaotuse. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime algab 2 tundi pärast manustamist, maksimumtoime esineb 4 tundi pärast manustamist, kusjuures toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani kombineerimine terapeutilises annusevahemikus toob kaasa annusest sõltuva aditiivse vererõhu languse. 12,5 mg hüdroklorotiasiidi lisamine 300 mg irbesartaanile üks kord ööpäevas patsientidele, kellel ainult 300 mg irbesartaaniga ei saavutatud piisavat ravitoimet, saavutati täiendav platseebo-korrigeeritud diastoolse vererõhu langus kuni 6,1 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Kombinatsioon 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi tekitab üldiselt kuni 13,6/11,5 mmHg platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse.

Piiratud ulatusega kliinilised andmed (7 patsienti 22-st) osutavad, et patsientidel, kelle vererõhk ei olnud kontrollitud 300 mg/12,5 mg kombinatsiooniga võib saada ravivastuse annuse tiitrimisel kuni 300 mg/25 mg. Sellistel patsientidel täheldati nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu täiendavat alanemist (vastavalt 13,3 ja 8,3 mm Hg).

Kerge ja mõõduka hüpertensiooniga patsientidele üks kord ööpäevas annustatuna annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi keskmise süstoolse/diastoolse platseebo-korrigeeritud vererõhu languse kuni 12,9/6,9 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Toime maksimum esineb 3...6 tunnil. Ambulatoorse vererõhumonitooringu abil hinnates annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kombinatsioon üks kord ööpäevas manustatuna 24 tundi püsiva vererõhu languse keskmise 24-tunnise platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu langusega kuni 15,8/10,0 mmHg. Ambulatoorsel vererõhumonitooringul oli CoAprovel'i 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe 100%. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe oli CoAprovel 150 mg/12,5 mg ja CoAprovel 300 mg/12,5 mg puhul vastavalt 68% ja 76%. Manustamisel üks kord ööpäevas ei tekkinud toime maksimumil ülemäära vererõhu langust ja saavutati ohutu ja efektiivne vererõhu langus 24 tunniks.

Irbesartaani lisamine ravile patsientidel, kelle vererõhk ei olnud adekvaatselt kontrollitud ainult 25 mg hüdroklorotiasiidiga, andis täiendava platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni vererõhku langetav toime ilmneb pärast esimest annust, muutub oluliseks 1...2 nädala pärast ja saavutab maksimumi 6...8 nädalaks. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi toime püsis pikaajalistes järeluuringutes üle aasta. Tagasilöögi-hüpertensiooni ei ole täheldatud ei eraldi manustatud irbesartaani ega hüdroklorotiasiidiga, kuigi vastavaid uuringuid CoAprovel'iga ei ole tehtud.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimet haigestumusele ja suremusele ei ole uuritud. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski.

Ravivastus CoAprovel'ile ei sõltu vanusest ega soost. Nagu ka teiste reniini-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, on ka ravivastus irbesartaani monoterapiale hüpertensiooniga mustanahalistel patsientidel märkimisväärselt väiksem. Kui irbesartaani manustatakse väikese annuse hüdroklorotiasiidiga (nt 12,5 mg ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistele patsientidele lähedane mitte-mustanahalistega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP $\geq$ 110 mmHg) esimeses ravis hinnati CoAprovel'i efektiivsust ja ohutust mitmekeskuselises juhuslikustatud topeltpimendatud aktiivse kontrollrühmaga 8 nädalat väldanud paralleelrühmadega uuringus. Suhtes 2:1 juhuslikustati kokku 697 patsienti saama kas 150 mg/12,5 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaani, mille annus tuli (enne kui hinnati ravivastust madalamale annusele) ühe nädala möödudes suurendada vastavalt kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 300 mg irbesartaani.

Värvatutest 58% olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 52,5 aastat, 13% neist oli ≥ 65 -aastased ning vaid 2% olid ≥ 75 -aastased. Diabeet esines 12%, hüperlipideemia 34% ning kõige sagedasema kardiovaskulaarse haigusena stabiilne stenokardia 3,5% uuringus osalenutest.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli võrrelda patsientide osakaale, kellel diastoolne vererõhk istudes alanes ravieesmärgini (SeDBP < 90 mmHg) uuringu viiendaks ravinädalaks. Kombinatsioonravi rühmas saavutas ravieesmärgi, SeDBP < 90 mmHg enne ravimi manustamist, 47,2% patsientidest võrreldes 33,2% irbesartaani rühmas ($p = 0,0005$). Keskmine ravieelne vererõhk oli ligikaudu 172/113 mmHg mõlemas rühmas ning SeSBP/SeDBP alanes uuringu viiendaks ravinädalaks vastavalt 30,8/24,0 mmHg ja 21,1/19,3 mmHg võrra irbesartaan/hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani rühmas ($p < 0,0001$).

Kombinatsioonravirühmas teatatud kõrvaltoimete tüübid ja sagedus oli sarnane kõrvaltoimete profiiliga monoravi saanud patsientidel. Süngoobi esinemisest ei teatatud 8-nädalase raviperioodi kestel kummaski ravirühmas. Kombinatsioonravi ja monoterapia rühmas esines kõrvalnähtuna hüpotensioon vastavalt 0,6% ja 0% ning pööratustunne 2,8% ja 3,1% patsientidest.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures juhuslikustatud, kontrollitud uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagoniste ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ebasoodsate tulemuste riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalkartsinoomi juhtu ja 8 629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalkartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel ($\sim 25\,000$ mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega ($\sim 100\,000$ mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5; vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

Imendumine

Irbesartaan ja hüdroklorotiasiid on suu kaudu manustatavad ained ega vaja toime avaldumiseks biotransformatsiooni organismis. CoAprovel'i suukaudse manustamise järel on biosaadavus 60%...80% irbesartaani ja 50%...80% hüdroklorotiasiidi puhul. Toit ei mõjuta CoAprovel'i biosaadavust. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse irbesartaani puhul 1,5...2 tundi ja hüdroklorotiasiidi puhul 1...2,5 tundi pärast suukaudset manustamist.

Jaotumine

Irbesartaan seondub plasmavalkudega ligikaudu 96% ulatuses; vererakkudega seondumine on ebaoluline. Irbesartaani jaotusruumala on 53...93 liitrit. Hüdroklorotiasiid seondub plasmavalkudega ligikaudu 68% ulatuses, jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Irbesartaani farmakokineetika on annusvahemikus 10...600 mg lineaarne ja annusega proportsionaalne. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudse annuse manustamisel oli imendumise suurenemine proportsionaalsest väiksem, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Organismi kogukliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani täieliku eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Manustamisel üks kord ööpäevas saabub püsikontsentratsioon plasmas 3 ööpäeva pärast ravi alustamist. Kestval üks kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas (< 20%). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Annuse kohandamine naispatsientidel ei ole vajalik. Irbesartaani AUC ja C_{max} olid pisut suuremad eakatel (≥ 65 -aastastel) kui noorematel isikutel (18...40 aastastel). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi keskmine plasma poolväärtusaeg varieerub 5...15 tunnini.

Biotransformatsioon

Märgistatud ^{14}C irbesartaani suukaudse või intravenoosse manustamise järgselt oli 80%...85% ringlevast plasma radioaktiivsusest tuvastatav muutumata irbesartaanina. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniseerimise ja oksüdeerimise teel. Peamiseks ringlevaks metaboliidiks on irbesartaanglükuroniid (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt.

Eritumine

Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoossel ^{14}C irbesartaani manustamisel, on ligikaudu 20% radioaktiivsusest määratav uriinis, ülejäänud roojas. Vähem kui 2% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina. Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiirelt neerude kaudu. Vähemalt 61% suukaudsest annusest elimineerub neerude kaudu 24 tunni jooksul muutumatult. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid mitte hematoentsefaalbarjääri, ning eritub rinnapiima.

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitataval patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiniinikliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg vereplasmas 21 tunnini.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust hinnati rottidel ja makaakidel kuni 6 kuud väldanud uuringutes. Toksilisi ilminguid, mis võiksid omada tähendust inimesel, ei täheldatud. Järgmisi muutusi, mida täheldati rottidel ja makaakidel, kellele manustati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonis annustes 10/10 mg/kg ööpäevas ja 90/90 mg/kg ööpäevas, täheldati ka ühega neist kahest ravimist eraldi manustatuna ja/või tekkisid need sekundaarselt vererõhulangusele (märkimisväärsed toksikoloogilisi koostoimeid ei täheldatud):

- ☐ neerude muutused, mida iseloomustab urea ja kreatiniini seerumikontsentratsiooni kerge tõus ja jukstaglomerulaaraparaadi hüperplaasia/hüpertroofia, mis on irbesartaani ja reniin-angiotensiin süsteemi koostoime otsene tagajärg;
- ☐ kerged muutused erütrotsüütide parameetrites (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit);
- ☐ mõnel rotil täheldati mao värvuse muutust, haavandeid ja maolimaskestast nekroosikoldeid 6-kuulises toksilisuse uuringus irbesartaaniga annuses 90 mg/kg ööpäevas, hüdroklorotiasiidiga annuses 90 mg/kg ööpäevas ja irbesartaan/hüdroklorotiasiidiga 10/10 mg/kg ööpäevas. Neid kahjustusi ei täheldatud makaakidel;
- ☐ hüdroklorotiasiidi toime tõttu seerumi kaaliumisisalduse langus, mida sai osaliselt ära hoida, kui hüdroklorotiasiidi manustati kombinatsioonis irbesartaaniga.

Enamus ülaltoodud toimeid tekib irbesartaani farmakoloogilise aktiivsuse tõttu (angiotensiin-II blokeerimisest tingitud reniini vabanemise pärssimine, koos reniini tootvate rakkude stimulatsiooniga) ja ilmneb samuti AKE inhibiitoritega. Nendel leidudel ei ole mingit seost irbesartaani/hüdroklorotiasiidi terapeutiliste annuste kasutamisega inimestel.

Teratogeenset toimet ei täheldatud, kui emastele rottidel manustati kombineeritult irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi toksilises annuses. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimeid fertiilsusele loomuuuringutes ei hinnatud, sest ei ole alust arvata, et inimesel või loomal tekiks kõrvaltoimeid fertiilsusele kas irbesartaani või hüdroklorotiasiidi eraldi manustamisel. Siiski on teine angiotensiin-II antagonist eraldi manustatuna mõjutanud loomadel fertiilsuse näitajaid. Selline leid teise angiotensiin-II antagonistiga esines isegi väiksemate annuste korral manustatuna kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamisel ei täheldatud mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeenset toimet irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud manustamisel ei ole loomkatsetes uuritud.

Irbesartaan

Teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalselt süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenu. Mittekliinilistes ohutusuuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg ööpäevas makaakidel) languse punavereliblde näitajates (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma urea ja kreatiniini sisalduse tõus), mis arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi hüpotensiivsele toimele ja viivad neeruperfusiooni alanemisele. Lisaks tekitab irbesartaan jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg ööpäevas). Kõik need muutused arvatakse olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50...650 mg/kg ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduksiooni.

Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Küülikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasorganismile toksiline, ka surmav. Teratogeenset toimet ei täheldatud küülikutel ega rottidel.

Hüdroklorotiasiid

Mõnedes katsemudelites täheldati ebaselgeid tõendeid genotoksilise või kantserogeense toime kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat
mikrokristalne tselluloos
naatriumkroscarmelloos
hüpromelloos
ränidioksiid
magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

laktoosmonohüdraat
hüpromelloos
titaandioksiid
makrogool 3000
punane ja kollane raudoksiid
karnaubavaha

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis on 14 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis 30 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 56 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 84 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis 90 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistrites.
Pakendis on 98 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. oktoober 1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. oktoober 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CoAprovel 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 53,3 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosa, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südame kujutis ühel poolel ja sissegraveeritud number 2788 teisel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi.

Fikseeritud annusega kombinatsioon on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitav irbesartaani või hüdroklorotiasiidiga eraldi võetuna (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

CoAprovel'i võib võtta üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma.

Soovitada võib ka annuse tiitrimist individuaalsete toimeaine komponentidega (st. irbesartaani ja hüdroklorotiasiidiga).

Kliinilisel sobivusel kaalutakse üleminekut monoteraapialt kindlaksmääratud annustes fikseeritud kombinatsioonidele:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhk ei ole adekvaatselt kontrollitud hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaaniga eraldi võetuna;
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks 300 mg irbesartaani või CoAprovel 150 mg/12,5 mg ei ole piisav;
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg võib manustada patsientidele, kelle vererõhu kontrollimiseks CoAprovel 300 mg/12,5 mg ei ole piisav.

Suuremaid annused kui 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi üks kord ööpäevas ei soovitata. Vajadusel võib CoAprovel'i manustada koos mõne teise antihüpertensiivse ravimiga (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu ei soovitata CoAprovel'i raske neerutalitluse häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele. Neil patsientidel on lingudiureetikumid eelistatumad kui tiasiidid. Annuse korrigeerimine ei ole vajalik neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksakahjustus

CoAprovel ei ole näidustatud raske maksakahjustusega patsientidele. Kahjustatud maksatalitlusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega. Kerge kuni mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja CoAprovel'i annust kohandada (vt lõik 4.3).

Eakad

Eakatel ei ole CoAprovel'i annuse korrigeerimine vajalik.

Lapsed

CoAprovel'i ei soovitata kasutamiseks lastel ja noorukitel, sest ohutus ja efektiivsus ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või teiste sulfoonamiidide derivaatide suhtes (hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidi derivaat).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6).
- Raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).
- Refraktoorne hüpokaleemia, hüperkaltseemia.
- Raske maksapuudulikkus, biliaarne tsirroos ja kolestaas.
- CoAprovel'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon - hüpovoleemilised patsiendid

CoAprovel'i on hüpertensiivsetel patsientidel harva seostatud sümptomaatilise hüpotensiooniga, kui puuduvad teised hüpotensiooni riskifaktorid. Sümptomaatiline hüpotensioon võib tekkida vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisaldusega patsientidel, mis on tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist CoAprovel'iga.

Neuuarteri stenoos - renovaskulaarne hüpertensioon

Bilateraalse neuuarteri stenoosiga või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptorantagonistidega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi CoAprovel'i kasutamisel ei ole sellist reaktsiooni tõendatud, tuleks niisuguste seisundite võimalust arvestada.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantatsioon

CoAprovel'i manustamisel neerutalitluse häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi, kreatiniini ja kusihappe sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused CoAprovel'i kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel. CoAprovel'i ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min; vt lõik 4.3). Kahjustunud

neerutalitlusega patsientidel võib esineda tiasiiddiureetikumidega seotud asoteemiat. Annust ei ole vaja kohandada neerutalitluse häirega patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min. Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirensiga ≥ 30 ml/min, kuid < 60 ml/min) tuleb seda fikseeritud annusega ravimikombinatsiooni kasutada ettevaatusega.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järeelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Maksakahjustus

Kahjustunud maksatalitlusega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel peab tiasiide kasutama ettevaatlikult, sest väiksemadki muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad põhjustada maksakoomat. CoAprovel'i kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kliinilised kogemused puuduvad.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole CoAprovel'i kasutamine soovitatav.

Ainevahetus ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib häirida glükoositaluvust. Tiasiidravi käigus võib latentne diabeet manifesteeruda. Irbesartaan võib põhjustada hüpoglükeemiat, eriti suhkurtõvega patsientidel. Patsientidel, keda ravitakse insuliiniga või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete, tuleb kaaluda vere glükoosisisalduse asjakohast jälgimist; vajalik võib olla insuliini või teiste diabeedi raviks kasutatavate ainete annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Tiasiidraviga on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõusu, kuigi 12,5 mg annusega, mis sisaldub CoAprovel'is, on see oht vähene või puudub.

Mõnel tiasiidravi saaval patsiendil võib tekkida hüperurikeemia või podagra ägenemine.

Elektrolüütide tasakaalu häired

Nagu kõigil diureetikumravi saavatel patsientidel, tuleb sobivate intervallidega perioodiliselt määrata seerumi elektrolüütide taset.

Tiasiidid, k.a hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Hoiatavateks vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häirete tunnusteks on: suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasevalu või krambid, lihasväsimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, seedetraktihäired nagu iiveldus või oksendamine.

Ehkki tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib kujuneda hüpokaleemia, võib samaaegne irbesartaani manustamine vähendada diureetikumitest põhjustatud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia risk on suurem maksatsirroosiga patsientidel, suure diureesiga patsientidel, suukaudselt ebapiisavalt elektrolüüte saavatel patsientidel ja patsientidel, kes saavad samaaegset ravi kortikosteroididega või AKTH-ga. Tänu CoAprovel'is sisalduvale irbesartaanile võib vastupidi tekkida hüperkaleemia, eriti neerukahjustuse ja/või südamepuudulikkuse ning diabeedi korral. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumitaseme adekvaatne jälgimine. Kaaliumisäästvate diureetikumide,

kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate manustamisel koos CoAprovel'iga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Irbesartaani hüponatreemiat vähendava või ennetava toime kohta andmed puuduvad. Kloriididefitsiit on tavaliselt kerge ega vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada kaltsiumitaseme vahelduvat ning kerget tõusu seerumis ilma teadaoleva kaltsiumiainevahetuse häireta. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi indikaatoriks. Tiasiidide manustamine tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimist.

Tiasiidid suurendavad teadaolevalt magneesiumi eritumist uriiniga, mille tulemusena võib kujuneda hüpomagneeseemia.

Soole angioödeem

Angiotensiin II retseptori antagonistidega (sealhulgas CoAprovel) ravitud patsientidel on teatatud soole angioödeemist (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel esines kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Sümptomid kadusid pärast angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise lõpetamist. Kui diagnoositakse soole angioödeem, tuleb CoAprovel'i kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Liitium

Liitiumi ja CoAprovel'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Dopingutestid

Ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib põhjustada positiivse analüütilise reaktsiooni dopingutestide läbiviimisel.

Üldised

Patsientidel, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosteroonide süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi seda süsteemi mõjutavate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.5). Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsiendil põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Ülitundlikkusreaktsioon hüdroklorotiasiidile võib tekkida nii allergia või bronhiaalastma anamneesiga patsientidel kui ka ilma, kuid tõenäolisem on see sellise anamneesiga patsientidel.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on esinenud fotosensitiivseid reaktsioone (vt lõik 4.8). Kui ravi ajal tekib fotosensitiivne reaktsioon, tuleks soovitada lõpetada ravi. Kui diureetikumi taasmääramine osutub vajalikuks, tuleb soovitada kaitsta katmata kehapiirkonda päikese või kunstliku ultraviolettkiirguse eest.

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidi või sulfoonamiidi derivaadi rühma kuuluvad ravimid võivad põhjustada isikupärase reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv lühinägevus ja äge suletudnurga glaukoom. Kuigi ka hüdroklorotiasiid on sulfoonamiid, on hüdroklorotiasiidiga seoses teatatud vaid üksikutest ägeda suletudnurga glaukoomi juhtudest. Sümptomiteks on äge nägemisteravuse langus või valu silmades ning tavaliselt tekib see tundide kuni nädalate jooksul alates ravi alustamisest. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti.

Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutuda, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem sulfoonamiidide või penitsilliini allergia (vt lõik 4.8).

Abiained

CoAprovel 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

CoAprovel 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Mitte-melanoomne nahavähk

Taani Riikliku Vähiregistri põhjal on kahes epidemioloogilises uuringus täheldatud mitte-melanoomse nahavähi (basaalrakk-kartsinoomi ja lamerakk-kartsinoomi) riski tõusu seoses hüdroklorotiasiidi kumulatiivse süsteemse saadavuse suurenemisega.

Mitte-melanoomse nahavähi tekkemehhanismiks võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime. Hüdroklorotiasiidiga ravitavaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi tekke riskist ning juhendama, et nad regulaarselt kontrolliksid oma nahka igasuguste uute kahjustuste suhtes ning teavitaksid kohe kahtlaste nahakahjustuste tekkest. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsientidele soovitama kaitsemeetmeid, nt päiksevalguse ja ultraviolettkiirguse vältimist ning vajadusel asjakohaste kaitsevahendite kasutamist. Kahtlasi nahakahjustusi peab kohe uurima, k.a biopsiamaterjali histoloogiline uuring. Mitte-melanoomset nahavähki eelnevalt põdenud patsientidel peab uuesti kaaluma hüdroklorotiasiidi kasutamise asjakohasust (vt ka lõik 4.8).

Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi manustamise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, k.a ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt minutite kuni tundide jooksul pärast hüdroklorotiasiidi manustamist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsutalitluse halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi, tuleb CoAprovel'i manustamine lõpetada ja ravida asjakohaselt. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teised antihüpertensiivsed ravimid

CoAprovel'i antihüpertensiivne toime võib tugevneda teiste antihüpertensiivsete preparaatide samaaegsel kasutamisel. Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi (annustes kuni 300 mg irbesartaani/25 mg hüdroklorotiasiidi) on ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete preparaatidega, sh kaltsiumikanali blokaatorid ja beetablokaatorid. Eelnev diureetikumide kasutamine suures annuses võib põhjustada hüpovoleemiat ja riski hüpotensiooni tekkeks, kui ravi alustatakse irbesartaaniga koos või ilma tiasiid-diureetikumita juhul kui kõigepealt ei korrigeerita hüpovoleemiat (vt lõik 4.4).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Liitium

Liitiumi ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Sarnast toimet irbesartaaniga on siiani kirjeldatud väga harva. Enamgi, liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, seega võib CoAprovel'i kasutamisel liitiumi toksilisuse risk suurened. Seetõttu on liitiumi ja CoAprovel'i kombineerimine mittesoovitav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Kaaliumisisaldust mõjutavad preparaadid

Hüdroklorotiasiidi kaaliumi väljutavat toimet tasakaalustab irbesartaani kaaliumi säästev toime. Hüdroklorotiasiidi toime kaaliumisisaldusele võib olla potentseeritud teiste kaaliumikadu ja hüpokaleemiat soodustavate ravimite poolt (nt teised kaliureetilised diureetikumid, lahtistid, amfoteritsiin, karbenoksoloon, bensüülpenitsilliini naatriumi sool). Ja vastupidi, tuginedes kogemustele reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamisel, samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi seerumisisaldust suurendavate ravimite (nt hepariin) kasutamine võib põhjustada kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Sellise riskiga patsientidel tuleb seerumi kaaliumisisaldust asjakohaselt jälgida.

Ravimid, mille toimet mõjutavad kaaliumisisalduse häired

Seerumi kaaliumisisalduse regulaarne jälgimine on soovitatav CoAprovel'i koosmanustamisel ravimitega, mille toimet mõjutavad kaaliumitaseme häired (nt digitaalise glükosiidid, antiarütmikumid).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mitte-steroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/ööpäevas) ja mitte-selektiivsed MSPVR-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda.

Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVR-ite kooskasutamine põhjustada neerutalitluse halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerutalitluse jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Repagliniid

Irbesartaan võib pärssida OATP1B1. Kliinilises uuringus teatati, et irbesartaani manustamine 1 tund enne repagliniidi (OATP1B1 substraat) suurendas repagliniidi maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas (C_{max}) ja süsteemset saadavust (AUC) vastavalt 1,8 ja 1,3 korda. Teises uuringus ei teatatud nende kahe ravimi koosmanustamisel olulistest farmakokineetilistest koostoimetest. Seetõttu võib olla vajalik suhkurtõve ravimi repagliniidi annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta

Hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuroniidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnenud märkimisväärsed farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate, nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

Lisainformatsioon hüdroklorotiasiidi koostoimete kohta

Samaaegsel manustamisel võivad järgmised ravimid anda koostoimeid tiasiiddiureetikumidega.

Alkohol

Ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda.

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ja insuliin)

Võib osutada vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.4).

Kolestüramiin ja kolestipool vaigud

Anioonsete ioonvahetusvaikude juuresolekul hüdroklorotiasiidi imendumine häirub. CoAprovel tuleb võtta vähemalt üks tund enne või neli tundi pärast neid ravimeid.

Kortikosteroidid, AKTH

Võib süveneda elektrolüütide defitsiit, eriti hüpokaleemia.

Digitaalse glükosiidid

Tiasiidide poolt põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustavad digitaalsest indutseeritud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite manustamine võib mõnel patsiendil vähendada tiasiiddiureetikumi diureetilist, natriureetilist ja antihüpertensiivset toimet.

Vasopressiivsed amiinid (nt noradrenaliin)

Vasopressiivsete amiinide toime võib väheneda, kuid mitte tasemeni, mis välistaks nende kasutamist.

Mittedepolariseerivad müorelaksandid (nt tubokurariin)

Hüdroklorotiasiid võib tugevdada mittedepolariseerivate skeletilihaskrelaksantide toimet.

Podagravastased ravimid

Hüdroklorotiasiidi kusihaape seerumisisaldust tõstva toime tõttu võib vajalikuks osutuda podagravastaste ravimite annuse korrigeerimine. Probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine võib osutuda vajalikuks. Koosmanustamine tiasiiddiureetikumidega võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust allopurinoolile.

Kaltsiumisoolad

Tiasiiddiureetikumid võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse tõusu ekskretsiooni vähendamise kaudu. Kui kaltsiumilisandeid või kaltsiumisäästvaid ravimeid (nt ravi vitamiiniga D) on vajalik määrata, võib vajalikuks osutuda kaltsiumi seerumitaseme jälgimine ja kaltsiumi annuse kohandamine.

Karbamasepiin

Karbamasepiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegset kasutamist on seostatud sümptomaatilise hüponatreemia riskiga. Nende samaaegsel kasutamisel tuleb jälgida elektrolüütide taset. Võimalusel tuleks kasutada mõne teise rühma diureetikumi.

Muud koostoimed

Tiasiidid võivad tugevdada beetablokaatorite ja diasoksiidi hüperglükeemilist toimet. Antikoliinergilised preparaadid (nt atropiin, biperideen) võivad suurendada tiasiiddiureetikumide biosaadavust, vähendades mao-sooletrakti motoorikat ja mao tühjenemise kiirust. Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete tekkimise ohtu. Tiasiidid võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfaamid, metotreksaat) eliminatsiooni neerude kaudu ja suurendada nende müelosupressiivset toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerutalitluse nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia; vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerutalitlust ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal on kogemused piiratud, eriti esimese trimestri kohta. Loomkatsed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Tulenevalt hüdroklorotiasiidi farmakoloogilisest toimemehhanismist võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril häirida loote-platsenta perfusiooni ning põhjustada loote ja vastsündinu ikterust, elektrolüütide tasakaalu häireid ja trombotsütopeeniat.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada gestatsioonitursete, rasedusaegse hüpertensiooni ega preeklampsia raviks vähenenud plasmamahu ja platsenta hüpoperfusiooni riski tõttu, ilma et see avaldaks haiguse kulule soodsat mõju.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui ei saa kasutada mingit muud ravi.

CoAprovel sisaldab hüdroklorotiasiidi, mistõttu ei ole selle kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatav. Juba raseduse planeerimise ajal tuleb ravi vahetada välja sobiva vastu.

Imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA)

Kuivõrd andmeid CoAprovel'i kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav CoAprovel'i siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnapiimaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes inimese rinnapiima. Tiasiidid põhjustavad suurtes annustes tugevat diureesi ning võivad pärssida rinnapiima tootmist. CoAprovel kasutamine rinnapiimaga toitmise ajal ei ole soovitatav. Kui CoAprovel'i kasutatakse imetamisperioodil, peab ravimi annus olema võimalikult väike.

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta CoAprovel tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et hüpertensiooni ravi ajal võivad aegajalt tekkida pööratustunne või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioon

Platseebokontrolliga uuringutes irbesartaani/hüdroklorotiasiidi erinevate annustega (vahemik: 37,5 mg/6,25 mg kuni 300 mg/25 mg) ravi saanud 898 hüpertensiivsest patsiendist esines kõrvaltoimeid 29,5% patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid pööritustunne (5,6%), väsimus (4,9%), iiveldus/oksendamine (1,8%) ja urineerimishäired (1,4%). Lisaks sellele täheldati kliinilistes uuringutes vere urea lämmastiku (BUN; 2,3%), kreatiinkinaasi (1,7%) ja kreatiniini (1,1%) sisalduse suurenemist.

Spontaanselt teatatud või platseebo-kontrolliga uuringutes esinenud kõrvaltoimed on toodud Tabelis 1.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Platseebo-kontrolliga uuringutest ning spontaanselt teatatud kõrvaltoimed

<i>Uuringud:</i>	Sage:	uurea (BUN), kreatiniini ja kreatiinkinaasi tõus
	Aeg-ajalt:	seerumi kaaliumi- ja naatriumisisalduse langus
<i>Südame häired:</i>	Aeg-ajalt:	minestus, hüpotensioon, tahhükardia, tursed
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Sage:	pööritustunne
	Aeg-ajalt:	ortostaatiline pööritustunne
	Teadmata:	peavalu
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused:</i>	Teadmata:	tinnitus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Teadmata:	köha
<i>Seedetrakti häired:</i>	Sage:	iiveldus/oksendamine
	Aeg-ajalt:	kõhulahtisus
	Teadmata:	düspepsia, düsgeusia
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Sage:	urineerimishäired
	Teadmata:	neerutalitluse kahjustus, sealhulgas neerupuudulikkus üksikutel riskirühma patsientidel (vt lõik 4.4)
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	Aeg-ajalt:	jäsemete turse
	Teadmata:	artralgia, müalgia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Teadmata:	hüperkaleemia
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Aeg-ajalt:	naha punetus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Sage:	väsimus
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	Teadmata:	ülitundlikkusreaktsioonid nagu angioödeem, lööve, urtikaaria
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Aeg-ajalt:	ikterus
	Teadmata:	hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Aeg-ajalt:	seksuaaldüsfunktsioon, libiido muutused

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele kombineeritud ravimi kohta on kõrvaltoimeid eelnevalt teatatud kummagi üksikkomponenti kohta, mis võivad olla ka CoAprovel'i potentsiaalseteks kõrvaltoimeteks. Tabelites 2 ja 3 on toodud CoAprovel'i komponentide kohta teatatud kõrvaltoimed.

Tabel 2: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid irbesartaani kasutamisel		
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	aneemia, trombotsütopeenia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Aeg-ajalt:	valu rindkeres
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Teadmata:	anafülaktiline reaktsioon, k.a anafülaktiline šokk
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Teadmata:	hüpoglükeemia
<i>Seedetrakti häired</i>	Harv:	soole angioödeem

Tabel 3: Kõrvaltoimed, mis on teatatud vaid hüdroklorotiasiidi kasutamisel

<i>Uuringud:</i>	Teadmata:	elektrolüütide tasakaaluhäired (sh. hüpokaleemia ja hüponatreemia, vt lõik 4.4), hüperurikeemia, glükosuuria, hüperglükeemia, kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
<i>Südame häired:</i>	Teadmata:	südame arütmia
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	aplastiline aneemia, luuüdi depressioon, neutropeenia/agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Teadmata:	vertiigo, paresteesia, kerge pööratustunne, rahutus
<i>Silma kahjustused:</i>	Teadmata:	mööduv hägusnägemine, ksantopsia, äge müopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom, silma soonkesta efusioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	Väga harv	äge respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)
	Teadmata:	respiratoorne distress (k.a pneumoniit ja kopsuturse)
<i>Seedetrakti häired:</i>	Teadmata:	pankreatiit, anoreksia, diarröa, kõhukinnisus, maoärritus, siaaladeniit, isu kaotus
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	Teadmata:	interstitsiaalne nefriit, neerutalitluse häired
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Teadmata:	anafülaktilised reaktsioonid, toksiline epidermaalne nekrolüüs, nekrotiseeriv angiit (vaskuliit, kutaanne vaskuliit), erütematoosse luupuse-sarnased nahareaktsioonid, lööve, erütematoosse luupuse nahavormi ägenemine, fotosensitiivsed reaktsioonid, lööve, nõgestõbi
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	Teadmata:	nõrkus, lihasspasmid
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Teadmata:	posturaalne hüpotensioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Teadmata:	palavik
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Teadmata:	ikterus (intrahepaatiline kolestaatiline kollasus)
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	Teadmata:	depressioon, unehäired
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)</i>	Teadmata:	mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Hüdroklorotiasiidi annusest sõltuvad kõrvaltoimed (eeskätt elektrolüütide tasakaaluhäired) võivad süveneda hüdroklorotiasiidi annuse tiitrimisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

CoAprovel'i üleannustamise kohta puudub konkreetne informatsioon. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravi sõltub ravimi võtmisest möödunud ajast ja sümptomite tõsidusest. Soovitavate ravivõtete hulka kuuluvad oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus. Üleannustamise korral võib olla abiks ka aktiveeritud süsi. Sageli tuleb kontrollida seerumi elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust. Hüpotensiooni korral tuleb patsient asetada selili asendisse, kiiresti asendada soolade ja vedeliku kadu.

Irbesartaani tõenäoliseimad üleannuse avaldumisvormid on hüpotensioon ja tahhükardia, võib esineda ka bradükardiat.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamist seostatakse elektrolüütide kaotuse tekkimise (hüpokaleemia, hüpokloreemia, hüponatreemia) ja ülemäärasest diureesist tingitud dehüdratsiooniga. Kõige sagedasemaks tunnuseks ja sümptomiks üledoseerimisel on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasspasme ja/või vallandada südame rütmihäireid, mida on seostatud ka samaaegselt kasutatavate südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide toimega.

Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav. Hüdroklorotiasiidi eritumise määr hemodialüüsiga ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin-II antagonist, kombinatsioonid
ATC-kood: C09DA04.

Toimemehhanism

CoAprovel on angiotensiin-II retseptori antagonist irbesartaani ja tiasiiddiureetikumi hüdroklorotiasiidi kombinatsioonravim. Toimeainete kombineerimisel saavutatakse aditiivne antihüpertensiivne toime, mis alandab vererõhku enam kui kumbki komponent eraldi.

Irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (alatüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib see kõik angiotensiin-II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin-II päritolust või sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiin-II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapiana ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt patsientidel elektrolüütide tasakaaluhäirete riskita (vt lõik 4.4 ja 4.5). Irbesartaan ei inhibeeriks AKE (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum. Tiasiidide hüpertensiivse toime mehhanism ei ole täielikult teada. Tiasiidid mõjutavad neerudes elektrolüütide reabsorptsiooni tubulaarmehhanismi, suurendades otseselt naatriumi ja kloriidide ekskretsiooni enam-vähem võrdses koguses. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime vähendab plasmamahtu, suurendab plasma reniini aktiivsust, suurendab aldosterooni sekretsiooni, misjärel suureneb kaaliumi ja vesinikkarbonaadi kaotus uriiniga ja väheneb seerumi kaaliumisisaldus. Eeldatavasti reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi blokeerumise tõttu, peatab

irbesartaani samaaegne manustamine nendest diureetikumidest põhjustatud kaaliumikaotuse. Hüdroklorotiasiidi diureetiline toime algab 2 tundi pärast manustamist, maksimumtoime esineb 4 tundi pärast manustamist, kusjuures toime kestab ligikaudu 6...12 tundi.

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani kombineerimine terapeutilises annusevahemikus toob kaasa annusest sõltuva aditiivse vererõhu languse. 12,5 mg hüdroklorotiasiidi lisamine 300 mg irbesartaanile üks kord ööpäevas patsientidele, kellel ainult 300 mg irbesartaaniga ei saavutatud piisavat ravitoimet, saavutati täiendav platseebo-korrigeeritud diastoolse vererõhu langus kuni 6,1 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Kombinatsioon 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi tekitab üldiselt kuni 13,6/11,5 mmHg platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse.

Piiratud ulatusega kliinilised andmed (7 patsienti 22-st) osutavad, et patsientidel, kelle vererõhk ei olnud kontrollitud 300 mg/12,5 mg kombinatsiooniga võib saada ravivastuse annuse tiitrimisel kuni 300 mg/25 mg. Sellistel patsientidel täheldati nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu täiendavat alanemist (vastavalt 13,3 ja 8,3 mm Hg).

Kerge ja mõõduka hüpertensiooniga patsientidele üks kord ööpäevas annustatuna annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi keskmise süstoolse/diastoolse platseebo-korrigeeritud vererõhu languse kuni 12,9/6,9 mmHg (24 tundi pärast annustamist). Toime maksimum esineb 3...6 tunnil. Ambulatoorse vererõhumonitooringu abil hinnates annab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kombinatsioon üks kord ööpäevas manustatuna 24 tundi püsiva vererõhu languse keskmise 24-tunnise platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu langusega kuni 15,8/10,0 mmHg. Ambulatoorsel vererõhumonitooringul oli CoAprovel'i 150 mg/12,5 mg minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe 100%. Vastuvõtu ajal mansettaparaadiga mõõdetud minimaalse ja maksimaalse vererõhulanguse suhe oli CoAprovel 150 mg/12,5 mg ja CoAprovel 300 mg/12,5 mg puhul vastavalt 68% ja 76%. Manustamisel üks kord ööpäevas ei tekkinud toime maksimumil ülemäära vererõhu langust ja saavutati ohutu ja efektiivne vererõhu langus 24 tunniks.

Irbesartaani lisamine ravile patsientidel, kelle vererõhk ei olnud adekvaatselt kontrollitud ainult 25 mg hüdroklorotiasiidiga, andis täiendava platseebo-korrigeeritud süstoolse/diastoolse vererõhu languse 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni vererõhku langetav toime ilmneb pärast esimest annust, muutub oluliseks 1...2 nädala pärast ja saavutab maksimumi 6...8 nädalaks. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi toime püsis pikaajalistes järeluurinutes üle aasta. Tagasilöögi-hüpertensiooni ei ole täheldatud ei eraldi manustatud irbesartaani ega hüdroklorotiasiidiga, kuigi vastavaid uuringuid CoAprovel'iga ei ole tehtud.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimet haigestumusele ja suremusele ei ole uuritud. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse riski.

Ravivastus CoAprovel'ile ei sõltu vanusest ega soost. Nagu ka teiste reniini-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimitega, on ka ravivastus irbesartaani monoterapiale hüpertensiooniga mustanahalistel patsientidel märkimisväärselt väiksem. Kui irbesartaani manustatakse väikese annuse hüdroklorotiasiidiga (nt 12,5 mg ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistele patsientidele lähedane mitte-mustanahalistega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Raske hüpertensiooni (defineeritud kui SeDBP $\geq$ 110 mmHg) esimeses ravis hinnati CoAprovel'i efektiivsust ja ohutust mitmekeskuselises juhuslikustatud topeltpimendatud aktiivse kontrollrühmaga 8 nädalat väldanud paralleelrühmadega uuringus. Suhtes 2:1 juhuslikustati kokku 697 patsienti saama kas 150 mg/12,5 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 150 mg irbesartaani, mille annus tuli (enne kui hinnati ravivastust madalamale annusele) ühe nädala möödudes suurendada vastavalt kuni 300 mg/25 mg irbesartaani/hüdroklorotiasiidi või 300 mg irbesartaani.

Värvatutest 58% olid meessoost. Patsientide keskmine vanus oli 52,5 aastat, 13% neist oli ≥ 65 -aastased ning vaid 2% olid ≥ 75 -aastased. Diabeet esines 12%, hüperlipideemia 34% ning kõige sagedasema kardiovaskulaarse haigusena stabiilne stenokardia 3,5% uuringus osalenutest.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli võrrelda patsientide osakaale, kellel diastoolne vererõhk istudes alanes ravieesmärgini (SeDBP < 90 mmHg) uuringu viiendaks ravinädalaks. Kombinatsioonravi rühmas saavutas ravieesmärgi, SeDBP < 90 mmHg enne ravimi manustamist, 47,2% patsientidest võrreldes 33,2% irbesartaani rühmas ($p = 0,0005$). Keskmine ravieelne vererõhk oli ligikaudu 172/113 mmHg mõlemas rühmas ning SeSBP/SeDBP alanes uuringu viiendaks ravinädalaks vastavalt 30,8/24,0 mmHg ja 21,1/19,3 mmHg võrra irbesartaan/hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani rühmas ($p < 0,0001$).

Kombinatsioonravirühmas teatatud kõrvaltoimete tüübid ja sagedus oli sarnane kõrvaltoimete profiiliga monoravi saanud patsientidel. Süngoobi esinemisest ei teatatud 8-nädalase raviperioodi kestel kummaski ravirühmas. Kombinatsioonravi ja monoterapia rühmas esines kõrvalnähtuna hüpotensioon vastavalt 0,6% ja 0% ning pööratustunne 2,8% ja 3,1% patsientidest.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures juhuslikustatud, kontrollitud uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagoniste ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ebasoodsate tulemuste riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi ja mitte-melanoomse nahavähi vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalkrak-kartsinoomi juhtu ja 8 629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanuse (kumulatiivne annus $\geq 50\,000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalkrak-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkrak-kartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel ($\sim 25\,000$ mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega ($\sim 100\,000$ mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5; vt ka lõik 4.4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hüdroklorotiasiidi ja irbesartaani koosmanustamine ei mõjuta kummagi komponendi farmakokineetikat.

Imendumine

Irbesartaan ja hüdroklorotiasiid on suu kaudu manustatavad ained ega vaja toime avaldumiseks biotransformatsiooni organismis. CoAprovel'i suukaudse manustamise järel on biosaadavus 60%...80% irbesartaani ja 50%...80% hüdroklorotiasiidi puhul. Toit ei mõjuta CoAprovel'i biosaadavust. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse irbesartaani puhul 1,5...2 tundi ja hüdroklorotiasiidi puhul 1...2,5 tundi pärast suukaudset manustamist.

Jaotumine

Irbesartaan seondub plasmavalkudega ligikaudu 96% ulatuses; vererakkudega seondumine on ebaoluline. Irbesartaani jaotusruumala on 53...93 liitrit. Hüdroklorotiasiid seondub plasmavalkudega ligikaudu 68% ulatuses, jaotusruumala on 0,83...1,14 l/kg.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Irbesartaani farmakokineetika on annusvahemikus 10...600 mg lineaarne ja annusega proportsionaalne. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudse annuse manustamisel oli imendumise suurenemine proportsionaalsest väiksem, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Organismi kogukliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani täieliku eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Manustamisel üks kord ööpäevas saabub püsikontsentratsioon plasmas 3 ööpäeva pärast ravi alustamist. Kestval üks kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas (< 20%). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Annuse kohandamine naispatsientidel ei ole vajalik. Irbesartaani AUC ja C_{max} olid pisut suuremad eakatel (≥ 65 -aastastel) kui noorematel isikutel (18...40 aastastel). Lõplik poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi keskmine plasma poolväärtusaeg varieerub 5...15 tunnini.

Biotransformatsioon

Märgistatud ^{14}C irbesartaani suukaudse või intravenoosse manustamise järgselt oli 80%...85% ringlevast plasma radioaktiivsusest tuvastatav muutumata irbesartaanina. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniseerimise ja oksüdeerimise teel. Peamiseks ringlevaks metaboliidiks on irbesartaanglükuroniid (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP2C9, tühisel määral ka CYP3A4 poolt.

Eritumine

Irbesartaan ja selle metaboliidid erituvad nii sapi kui neerude kaudu. Nii peroraalsel kui ka intravenoossel ^{14}C irbesartaani manustamisel, on ligikaudu 20% radioaktiivsusest määratav uriinis, ülejäänud roojas. Vähem kui 2% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina. Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru, vaid eritub kiirelt neerude kaudu. Vähemalt 61% suukaudsest annusest elimineerub neerude kaudu 24 tunni jooksul muutumatult. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid mitte hematoentsefaalbarjääri, ning eritub rinnapiima.

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav. Patsientidel kreatiniinikliirensiga < 20 ml/min, pikeneb hüdroklorotiasiidi poolväärtusaeg vereplasmas 21 tunnini.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientidel. Raske maksapuudulikkusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Irbesartaan/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust hinnati rottidel ja makaakidel kuni 6 kuud väldanud uuringutes. Toksilisi ilminguid, mis võiksid omada tähendust inimesel, ei täheldatud. Järgmisi muutusi, mida täheldati rottidel ja makaakidel, kellele manustati irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsioonis annustes 10/10 mg/kg ööpäevas ja 90/90 mg/kg ööpäevas, täheldati ka ühega neist kahest ravimist eraldi manustatuna ja/või tekkisid need sekundaarselt vererõhulangusele (märkimisväärsed toksikoloogilisi koostoimeid ei täheldatud):

- ☐ neerude muutused, mida iseloomustab urea ja kreatiniini seerumikontsentratsiooni kerge tõus ja jukstaglomerulaaraparaadi hüperplaasia/hüpertroofia, mis on irbesartaani ja reniin-angiotensiin süsteemi koostoime otsene tagajärg;
- ☐ kerged muutused erütrotsüütide parameetrites (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit);
- ☐ mõnel rotil täheldati mao värvuse muutust, haavandeid ja maolimaskestast nekroosikoldeid 6-kuulises toksilisuse uuringus irbesartaaniga annuses 90 mg/kg ööpäevas, hüdroklorotiasiidiga annuses 90 mg/kg ööpäevas ja irbesartaan/hüdroklorotiasiidiga 10/10 mg/kg ööpäevas. Neid kahjustusi ei täheldatud makaakidel;
- ☐ hüdroklorotiasiidi toime tõttu seerumi kaaliumisisalduse langus, mida sai osaliselt ära hoida, kui hüdroklorotiasiidi manustati kombinatsioonis irbesartaaniga.

Enamus ülaltoodud toimeid tekib irbesartaani farmakoloogilise aktiivsuse tõttu (angiotensiin-II blokeerimisest tingitud reniini vabanemise pärssimine, koos reniini tootvate rakkude stimulatsiooniga) ja ilmneb samuti AKE inhibiitoritega. Nendel leidudel ei ole mingit seost irbesartaani/hüdroklorotiasiidi terapeutiliste annuste kasutamisega inimestel.

Teratogeenset toimet ei täheldatud, kui emastele rottidel manustati kombineeritult irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi toksilises annuses. Irbesartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni toimeid fertiilsusele loomuuuringutes ei hinnatud, sest ei ole alust arvata, et inimesel või loomal tekiks kõrvaltoimeid fertiilsusele kas irbesartaani või hüdroklorotiasiidi eraldi manustamisel. Siiski on teine angiotensiin-II antagonist eraldi manustatuna mõjutanud loomadel fertiilsuse näitajaid. Selline leid teise angiotensiin-II antagonistiga esines isegi väiksemate annuste korral manustatuna kombinatsioonis hüdroklorotiasiidiga.

Irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamisel ei täheldatud mutageenset ega klastogeenset toimet. Kartsinogeenset toimet irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud manustamisel ei ole loomkatsetes uuritud.

Irbesartaan

Teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalselt süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenu. Mittekliinilistes ohutusuuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg ööpäevas makaakidel) languse punavereliblde näitajates (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma urea ja kreatiniini sisalduse tõus), mis arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi hüpotensiivsele toimele ja viivad neeruperfusiooni alanemisele. Lisaks tekitab irbesartaan jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg ööpäevas). Kõik need muutused arvatakse olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50...650 mg/kg ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduksiooni.

Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Küülikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasorganismile toksiline, ka surmav. Teratogeenset toimet ei täheldatud küülikutel ega rottidel.

Hüdroklorotiasiid

Mõnedes katsemudelites täheldati ebaselgeid tõendeid genotoksilise või kantserogeense toime kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat

mikrokristalne tselluloos

naatriumkroskarmelloos

preželatiniseeritud maisitärklis

ränidioksiid

magneesiumstearaat

punane ja kollane raudoksiid

Õhuke polümeerikate:

laktoosmonohüdraat

hüpromelloos

titaandioksiid

makrogool 3350

punane ja must raudoksiid

karnaubavaha

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis on 14 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis 30 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistrites.

Pakendis on 56 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.

Pakendis on 84 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis 90 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistrites.
Pakendis on 98 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium blistris.
Pakendis on 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/PVDC/Alumiinium üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. oktoober 1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. oktoober 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga tablett sisaldab: 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
56 x 1 tabletti
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

14-28-56-98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

56 x 1 tabletti

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga tablett sisaldab: 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
56 x 1 tabletti
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

14-28-56-98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

56 x 1 tabletti

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga tablett sisaldab: 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

14-28-56-84-98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

30 - 56 x 1 - 90 tabletti

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CoAprovel 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga tablett sisaldab: 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

14-28-56-84-98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

30 - 56 x 1 - 90 tabletti

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CoAprovel 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Iga tablett sisaldab: 300 mg irbesartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CoAprovel 300 mg/25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CoAprovel 300 mg/25 mg tabletid
irbesartaan/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

14-28-56-84-98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

30 - 56 x 1 - 90 tabletti

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletid irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- ☐ Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- ☐ Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.
- ☐ Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CoAprovel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CoAprovel'i kasutamist
3. Kuidas CoAprovel'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CoAprovel'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CoAprovel ja milleks seda kasutatakse

CoAprovel on kahe aktiivse toimeaine, irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi, kombinatsioon. Irbesartaan kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena. Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega, tekitades veresoonte ahenemise. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Irbesartaan takistab angiotensiin-II seostumise nende retseptoritega, tekitades sellega veresoone lõõgastuse ja alandades vererõhku. Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite gruppi (tiasiiddiureetikumid), mis põhjustavad vee väljaviimist organismist ja alandavad sellega vererõhku. Kaks CoAprovel'i koostisse kuuluvat aktiivset toimeainet alandavad vererõhku koos võetuna efektiivsemalt kui eraldi võetuna.

CoAprovel'i kasutatakse kõrgvererõhutõve ravimiseks juhul, kui ravi irbesartaaniga või hüdroklorotiasiidiga ei ole olnud piisav, et teie vererõhku kontrolli all hoida.

2. Mida on vaja teada enne CoAprovel'i kasutamist

CoAprovel'i ei tohi kasutada,

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) hüdroklorotiasiidi või mõne teise sulfoonamiidiga keemiliselt sarnase ravimi suhtes,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida CoAprovel'i kasutamist - vt lõiku rasedus),
- kui teil on **raske maksa- või neerukahjustus**,
- kui teil on **raskusi urineerimisega**,
- kui teie arst leiab, et teil on **veres püsivalt kõrge kaltsiumi või madal kaaliumi tase**,
- **kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire** ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CoAprovel'i võtmist pidage nõu oma arstiga, **kui järgnev kehtib teie kohta:**

- kui teil tekib **tugev oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **neeruhaigus** või kui teil on **siirdatud neer**,

- kui teil on **südamehaigus**,
- kui teil on **maksahaigus**,
- kui teil on **suhkurtõbi**,
- kui teie **vere suhkrusisaldus on madal** (sümptomid võivad olla muuhulgas higistamine, nõrkus, nälg, pööratustunne, värisemine, peavalu, õhetus või kahvatus, tuimus, südamepekslemine), eriti kui teil ravitakse suhkurtõbe;
- kui teil on **erütematoosne luupus** (tuntud ka kui luupus või SLE),
- kui teil on **primaarne aldosteronism** (haigus, mille puhul on suurenenud hormooni aldosteroon tootmine, selle tulemusena esineb naatriumi peetus ning vererõhk tõuseb),
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid,
 - aliskireen;
- kui teil on olnud **nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahamuutus**; ravi hüdroklorotiasiidiga, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud liiki naha- ja huulevähi riski (mitte-melanoomne nahavähk); ravi ajal CoAprovel'iga kaitske oma nahka kokkupuute eest päikese ja UV-kiirgusega;
- kui teil on varem, pärast hüdroklorotiasiidi võtmist olnud hingamis- või kopsuprobleeme (kaasa arvatud põletik või vedelik kopsudes). Kui teil tekib raske õhupuudus või hingamisraskus pärast CoAprovel'i võtmist, pöörduge kohe arstile.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast CoAprovel'i võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage CoAprovel'i võtmist ise.

Vt ka teavet lõigus „CoAprovel'i ei tohi kasutada”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedust). Raseduse algul ei ole soovitatav CoAprovel'i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest sel ajal kasutades võib see põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele (vt lõiku rasedus).

Oma raviarsti peaksite teavitama ka juhul:

- kui te olete **madala soolasisaldusega dieedil**,
- kui teil esinevad sümptomid nagu **ebanormaalne janu, suukuivus, üldine nõrkus, unisus, lihaskrambid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südamelöögisagedus**, mis võivad olla hüdroklorotiasiidi (seda sisaldab CoAprovel) liigse toime tunnuseks,
- kui täheldate **naha päikesetundlikkuse suurenemist** koos päikesepõletuse sümptomitega (nagu punetus, kihelus, turse, villid), mis tekivad tavalisest kiiremini,
- kui te peate **minema operatsioonile või teile peab manustama anesteetikume**,
- kui teil tekib **nägemise halvenemine või valu ühes või mõlemas silmas**. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või suurenenud silmasisese rõhu sümptomid ja need võivad tekkida mõne tunni kuni nädala vältel pärast CoAprovel'i võtmist. Ilma ravita võivad need põhjustada püsivat nägemise kaotust. Kui teil on varem olnud allergia penitsilliinile või sulfoonamiididele, võib teil olla suurem risk selle kõrvaltoime tekkeks. Te peate lõpetama CoAprovel'i kasutamise ja pöörduma arsti poole.

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse dopinguproovi.

Lapsed ja noorukid

CoAprovel'i ei tohi manustada lastele ja noorukitele (vanuses kuni 18 aastat).

Muud ravimid ja CoAprovel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Uriinitekete kiirendavad ravimid nagu hüdroklorotiasiid, mis kuulub CoAprovel'i koostisse, võivad põhjustada koostoimeid teiste ravimitega. Liitiumi sisaldavaid preparaate ei tohiks kasutada koos CoAprovel'iga ilma teie raviarsti poolse hoolika järelvalveta.

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid: kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „CoAprovel'i ei tohi kasutada“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Vereproov võib vajalikuks osutuda, kui kasutate:

- kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid või teisi diureetikume (vee väljaajamistabletid),
- mõningaid kõhulahtisteid,
- podagra ravimeid,
- ravitoimega D-vitamiini preparaate,
- südamerütmi kontrollivaid ravimeid,
- suhkruhaiguse ravimeid (suukaudseid preparaate, näiteks repagliniidi, või insuliine),
- karbamasepiin (epilepsia raviks kasutatav ravim).

Teie raviarsti jaoks on tähtis teada, kas kasutate teisi ravimeid alandamaks oma vererõhku, glükokortikosteroide, vähiraviks mõeldud ravimeid, valuvaigisteid, artriidiravimeid, kolestüramiini või kolestipool vaikusid vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks.

CoAprovel koos toidu ja joogiga

CoAprovel'i võib võtta koos toiduga või ilma.

CoAprovel'i koostises oleva hüdroklorotiasiidi tõttu võib alkoholi tarvitamisel samaaegselt selle ravimi kasutamisega tekkida tavalisest tugevam peapööritus, seda eriti istuvast asendist püsti tõusmisel.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada CoAprovel'i võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt CoAprovel'i asemel mõne teise ravimi, sest CoAprovel'i ei soovitata kasutada raseduse varajases järgus ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, sest võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga, kui toidate last rinnapiimaga või kavatsete alustada rinnapiimaga toitmist. CoAprovel'i ei soovitata rinnapiimaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi, kui soovite last rinnapiimaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CoAprovel ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vererõhu ravi ajal võib siiski mõnikord tekkida pööratustunne ja väsimus. Kui te tunnete neid tekkivat, siis pidage enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arstiga nõu.

CoAprovel sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

CoAprovel sisaldab naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas CoAprovel'i kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

CoAprovel'i soovitatav annus on üks või kaks tabletti ööpäevas. CoAprovel'i kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt CoAprovel'i kasutamisele üle minna.

Manustamisviis

CoAprovel on suukaudseks kasutamiseks. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt üks klaas vett). CoAprovel'i võib võtta koos toiduga või ilma. Püüdke võtta oma ööpäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on võtta CoAprovel'i niikaua, kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

Maksimaalne vererõhku alandav toime peaks saabuma 6...8 nädala jooksul ravi algusest arvates.

Kui te võtate CoAprovel'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis pöörduge kohe arsti poole.

Kasutamine lastel ja noorukitel

CoAprovel'i ei tohi manustada lastele, kes on nooremad kui 18 aastat. Kui laps neelas mõne tableti, siis peate sellest kohe arstile teatama.

Kui te unustate CoAprovel'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Siiski võib esineda ka tõsiseid ja arstiabi vajavaid juhtumeid.

Esinenud on üksikuid allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi), samuti on irbesartaani kasutanud patsientidel teatatud näo, huulte ja/või keele paikse turse tekkimisest.

Kui täheldate mõnda neist ülalloetletud sümptomitest või kui esineb hingeldus, lõpetage CoAprovel'i kasutamine ja võtke koheselt ühendust arstiga.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st;

aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st.

Kliinilistes uuringutes CoAprovel'iga ravitud patsientidel on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- iiveldus/oksendamine,
- urineerimishäired,
- väsimus,
- pööritustunne (ka siis, kui tõusete püsti lamavast või istuvast asendist),
- vereproov võib näidata lihaste ja südame tööd iseloomustava ensüümi (kreatiinkinaasi) taseme suurenemist või neerutalitluse laboratoorsete näitajate (uurea, kreatiniini) taseme suurenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- kõhulahtisus,
- madal vererõhk,
- nõrkus,
- kiire südamerütm,
- naha punetus,
- tursed,
- seksuaaldüsfunksioon (suguelu häired),
- vereproov võib näidata naatriumi ja kaaliumi taseme vähenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Kõrvaltoimed, millest on teatatud pärast CoAprovel'i turuletulekut

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud pärast CoAprovel'i turuletulekut. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: peavalu, kumin kõrvus, kõha, maitsetundlikkuse häired, seedehäired, liiges- ja lihasvalud, maksa- ja neerutalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres ja allergilised reaktsioonid nagu lööve, nõgestõbi, näo, huulte, suu, keele või kõri turse. Aeg-ajalt on teataud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

Nagu iga teise kahekomponentse ravimi korral, ei saa välistada kummagi toimeainega eraldi seotud kõrvaltoimeid.

Ainult irbesartaaniga seotud kõrvaltoimed

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on teatatud ka valust rindkeres, rasketest allergilistest reaktsioonidest (anafülaktiline šokk), punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia, mille sümptomid on muuhulgas väsimus, peavalu, õhupuudus füüsilisel pingutusel, pööratustunne ja kahvatus), trombotsüütide (verehüübimiseks vajalikud vererakud) arvu vähenemisest ja vere suhkrusisalduse vähenemisest. Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st): soole angioödeem: sooleturse, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

Ainult hüdroklorotiasiidiga seotud kõrvaltoimed

Isu kaotus; maoärritus; maokrambid; kõhukinnisus; ikterus (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine); pankreatiit ja sellega kaasnev tugev valu ülakõhus ning sageli iiveldus ja oksendamine; unehäired; depressioon; hägune nägemine; valgete vereliblede arvu vähenemine ja sellega kaasnevad võivad sagedased nakkused, palavik; trombotsüütide arvu vähenemine (need on vajalikud vere hüübimiseks); punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia) ja sellega kaasnev väsimus, peavalu ning õhupuudus pingutuse korral, peapööritus ja kahvatus; neerupuudulikkus; probleemid kopsudega, sealhulgas kopsupõletik ja vedeliku kogunemine kopsu; naha tundlikkuse suurenemine päikesekiirgusele, veresoonte põletik; nahahaigus, mida iseloomustab naha koorumine üle kogu keha; erütematoosne luupus ja selle tulemusena lööbed näol, kaelal ja peanahal; allergilised reaktsioonid; lihaskrambid ja lihaskrambid; südame löögisageduse muutus; vererõhu langus kehaasendi muutmisel; süljennäärmete turse; vere suhkrusisalduse suurenemine; suhkur uriinis; teatud lipiidide sisalduse suurenemine veres; kusihae sisalduse suurenemine veres, mis võib põhjustada podagrat.

Väga harvad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10000-st)

Äge respiratoorne distress (sümptomid on muuhulgas raske õhupuudus, palavik, nõrkus ja segasus).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk), suurenenud silmarõhust tingitud nägemise halvenemine või valu silmades (silma soonkesta vedeliku kogunemine (silma soonkesta efusiooni) või ägeda suletudnurga glaukoomi võimalikud sümptomid).

Teadaolevalt võivad hüdroklorotiasiidiga kõrvaltoimed sagedamini esineda hüdroklorotiasiidiga suuremate annuste kasutamisel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CoAprovel'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CoAprovel sisaldab

- ☐ Toimeained on irbesartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga CoAprovel 150 mg/ 12,5 mg tablett sisaldab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
- ☐ Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, kolloidne ränidioksiid, preželatiniseeritud maisitärklis, punane ja kollane raudoksiid (E172). Vt lõik 2, „CoAprovel sisaldab laktoosi“.

Kuidas CoAprovel välja näeb ja pakendi sisu

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablett on virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südamekujuga ühel poolel ja sissegraveeritud number 2775 teisel poolel.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletid on pakendatud 14, 28, 56 või 98 tableti kaupa blisterpakendisse. Haiglata jaoks on saadaval ka üheannuselised porforeeritud blisterpakendid 56 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prantsusmaa

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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 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

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletid irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- ☐ Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- ☐ Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.
- ☐ Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CoAprovel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CoAprovel'i kasutamist
3. Kuidas CoAprovel'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CoAprovel'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CoAprovel ja milleks seda kasutatakse

CoAprovel on kahe aktiivse toimeaine, irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi, kombinatsioon. Irbesartaan kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena. Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega, tekitades veresoonte ahenemise. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Irbesartaan takistab angiotensiin-II seostumise nende retseptoritega, tekitades sellega veresoone lõõgastuse ja alandades vererõhku. Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite gruppi (tiasiiddiureetikumid), mis põhjustavad vee väljaviimist organismist ja alandavad sellega vererõhku. Kaks CoAprovel'i koostisse kuuluvat aktiivset toimeainet alandavad vererõhku koos võetuna efektiivsemalt kui eraldi võetuna.

CoAprovel'i kasutatakse kõrgvererõhutõve ravimiseks juhul, kui ravi irbesartaaniga või hüdroklorotiasiidiga ei ole olnud piisav, et teie vererõhku kontrolli all hoida.

2. Mida on vaja teada enne CoAprovel'i kasutamist

CoAprovel'i ei tohi kasutada,

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) hüdroklorotiasiidi või mõne teise sulfoonamiidiga keemiliselt sarnase ravimi suhtes,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida CoAprovel'i kasutamist - vt lõiku rasedus),
- kui teil on **rasked maksa- või neerukahjustused**,
- kui teil on **raskusi urineerimisega**,
- kui teie arst leiab, et teil on **veres püsivalt kõrge kaltsiumi või madal kaaliumi tase**
- **kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire** ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CoAprovel'i võtmist pidage nõu oma arstiga, **kui järgnev kehtib teie kohta:**

- kui teil tekib **tugev oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **neeruhaigus** või kui teil on **siirdatud neer**,

- kui teil on **südamehaigus**,
- kui teil on **maksahaigus**,
- kui teil on **suhkurtõbi**,
- kui teie **vere suhkrusisaldus on madal** (sümptomid võivad olla muuhulgas higistamine, nõrkus, nälg, pööritustunne, värisemine, peavalu, õhetus või kahvatus, tuimus, südamepekslemine), eriti kui teil ravitakse suhkurtõbe;
- kui teil on **erütematoosne luupus** (tuntud ka kui luupus või SLE),
- kui teil on **primaarne aldosteronism** (haigus, mille puhul on suurenenud hormooni aldosteroon tootmine, selle tulemusena esineb naatriumi peetus ning vererõhk tõuseb)
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - ACE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid,
 - aliskireen;
- kui teil on olnud **nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahamuutus**; ravi hüdroklorotiasiidiga, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud liiki naha- ja huulevähi riski (mitte-melanoomne nahavähk); ravi ajal CoAprovel'iga kaitske oma nahka kokkupuute eest päikese ja UV-kiirgusega;
- kui teil on varem, pärast hüdroklorotiasiidi võtmist olnud hingamis- või kopsuprobleeme (kaasa arvatud põletik või vedelik kopsudes). Kui teil tekib raske õhupuudus või hingamisraskus pärast CoAprovel'i võtmist, pöörduge kohe arstile.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast CoAprovel'i võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage CoAprovel'i võtmist ise.

Vt ka teavet lõigus „CoAprovel'i ei tohi kasutada”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedumist). Raseduse algul ei ole soovitatav CoAprovel'i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest sel ajal kasutades võib see põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele (vt lõiku rasedus).

Oma raviarsti peaksite teavitama ka juhul:

- kui te olete **madala soolasisaldusega dieedil**,
- kui teil esinevad sümptomid nagu **ebanormaalne janu, suukuivus, üldine nõrkus, unisus, lihaskrambid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südamelöögisagedus**, mis võivad olla hüdroklorotiasiidi (seda sisaldab CoAprovel) liigse toime tunnuseks,
- kui täheldate **naha päikesetundlikkuse suurenemist** koos päikesepõletuse sümptomitega (nagu punetus, kihelus, turse, villid) mis tekivad tavalisest kiiremini,
- kui te peate **minema operatsioonile või teile peab manustama anesteetikume**,
- kui teil tekib **nägemise halvenemine või valu ühes või mõlemas silmas**. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või suurenenud silmasisese rõhu sümptomid ja need võivad tekkida mõne tunni kuni nädala vältel pärast CoAprovel'i võtmist. Ilma ravita võivad need põhjustada püsivat nägemise kaotust. Kui teil on varem olnud allergia penitsilliinile või sulfoonamiididele, võib teil olla suurem risk selle kõrvaltoime tekkeks. Te peate lõpetama CoAprovel'i kasutamise ja pöörduma arsti poole.

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse dopinguproovi.

Lapsed ja noorukid

CoAprovel'i ei tohi manustada lastele ja noorukitele (vanuses kuni 18 aastat).

Muud ravimid ja CoAprovel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Uriinitekete kiirendavad ravimid nagu hüdroklorotiasiid, mis kuulub CoAprovel'i koostisse, võivad põhjustada koostoimeid teiste ravimitega. Liitiumi sisaldavaid preparaate ei tohiks kasutada koos CoAprovel'iga ilma teie raviarsti poolse hoolika järelvalveta.

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid: kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „CoAprovel'i ei tohi kasutada“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Vereproov võib vajalikuks osutuda, kui kasutate:

- kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid või teisi diureetikume (vee väljaajamistabletid),
- mõningaid kõhulahtisteid,
- podagra ravimeid,
- ravitoimega D-vitamiini preparaate,
- südamerütmi kontrollivaid ravimeid,
- suhkruhaiguse ravimeid (suukaudseid preparaate, näiteks repagliniidi või insuliine),
- karbamasepiin (epilepsia raviks kasutatav ravim).

Teie raviarsti jaoks on tähtis teada, kas kasutate teisi ravimeid alandamaks oma vererõhku, glükokortikosteroide, vähiraviks mõeldud ravimeid, valuvaigisteid, artriidiravimeid, kolestüramiini või kolestipool vaikusid vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks.

CoAprovel koos toidu ja joogiga

CoAprovel'i võib võtta koos toiduga või ilma.

CoAprovel'i koostises oleva hüdroklorotiasiidi tõttu võib alkoholi tarvitamisel samaaegselt selle ravimi kasutamisega tekkida tavalisest tugevam peapööritus, seda eriti istuvast asendist püsti tõusmisel.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada CoAprovel'i võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt CoAprovel'i asemel mõne teise ravimi, sest CoAprovel'i ei soovitata kasutada raseduse varajases järgus ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, sest võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga, kui toidate last rinnapiimaga või kavatsete alustada rinnapiimaga toitmist. CoAprovel'i ei soovitata rinnapiimaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi, kui soovite last rinnapiimaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CoAprovel ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vererõhu ravi ajal võib siiski mõnikord tekkida pööratustunne ja väsimus. Kui te tunnete neid tekkivat, siis pidage enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arstiga nõu.

CoAprovel sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

CoAprovel sisaldab naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas CoAprovel'i kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

CoAprovel'i soovitatav annus on üks tablett ööpäevas. CoAprovel'i kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt CoAprovel'i kasutamisele üle minna.

Manustamisviis

CoAprovel on suukaudseks kasutamiseks. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt üks klaas vett). CoAprovel'i võib võtta koos toiduga või ilma. Püüdke võtta oma ööpäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on võtta CoAprovel'i niikaua, kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

Maksimaalne vererõhku alandav toime peaks saabuma 6...8 nädala jooksul ravi algusest arvates.

Kui te võtate CoAprovel'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis pöörduge kohe arsti poole.

Kasutamine lastel ja noorukitel

CoAprovel'i ei tohi manustada lastele, kes on nooremad kui 18 aastat. Kui laps neelas mõne tableti, siis peate sellest kohe arstile teatama.

Kui te unustate CoAprovel'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Siiski võib esineda ka tõsiseid ja arstiabi vajavaid juhtumeid.

Esinenud on üksikuid allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi), samuti on irbesartaani kasutanud patsientidel teatatud näo, huulte ja/või keele paikse turse tekkimisest.

Kui täheldate mõnda neist ülalloetletud sümptomitest või kui esineb hingeldus, lõpetage CoAprovel'i kasutamine ja võtke koheselt ühendust arstiga.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st;

aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st.

Kliinilistes uuringutes CoAprovel'iga ravitud patsientidel on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- iiveldus/oksendamine,
- urineerimishäired,
- väsimus,
- pööritustunne (ka siis, kui tõusete püsti lamavast või istuvast asendist),
- vereproov võib näidata lihaste ja südame tööd iseloomustava ensüümi (kreatiinkinaasi) taseme suurenemist või neerutalitluse laboratoorsete näitajate (uurea, kreatiniini) taseme suurenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- kõhulahtisus,
- madal vererõhk,
- nõrkus,
- kiire südamerütm,
- naha punetus,
- tursed,
- seksuaaldüsfunksioon (suguelu häired),
- vereproov võib näidata naatriumi ja kaaliumi taseme vähenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Kõrvaltoimed, millest on teatatud pärast CoAprovel'i turuletulekut

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud pärast CoAprovel'i turuletulekut. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: peavalu, kumin kõrvus, kõha, maitsetundlikkuse häired, seedeärrid, liiges- ja lihasvalud, maksa- ja neerutalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres ja allergilised reaktsioonid nagu lööve, nõgestõbi, näo, huulte, suu, keele või kõri turse. Aeg-ajalt on teataud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

Nagu iga teise kahekomponentse ravimi korral, ei saa välistada kummagi toimeainega eraldi seotud kõrvaltoimeid.

Ainult irbesartaaniga seotud kõrvaltoimed

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on teatatud ka valust rindkeres, rasketest allergilistest reaktsioonidest (anafülaktiline šokk), punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia, mille sümptomid on muuhulgas väsimus, peavalu, õhupuudus füüsilisel pingutusel, pööratustunne ja kahvatus), trombotsüütide (verehüübimiseks vajalikud vererakud) arvu vähenemisest ja vere suhkrusisalduse vähenemisest. Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st): soole angioödeem: sooleturse, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

Ainult hüdroklorotiasiidiga seotud kõrvaltoimed

Isu kaotus; maoärritus; maokrambid; kõhukinnisus; ikterus (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine); pankreatiit ja sellega kaasnev tugev valu ülakõhus ning sageli iiveldus ja oksendamine; unehäired; depressioon; hägune nägemine; valgete vereliblede arvu vähenemine ja sellega kaasnevad võivad sagedased nakkused, palavik; trombotsüütide arvu vähenemine (need on vajalikud vere hüübimiseks); punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia) ja sellega kaasnev väsimus, peavalu ning õhupuudus pingutuse korral, peapööritus ja kahvatus; neerupuudulikkus; probleemid kopsudega, sealhulgas kopsupõletik ja vedeliku kogunemine kopsu; naha tundlikkuse suurenemine päikesekiirgusele, veresoonte põletik; nahahaigus, mida iseloomustab naha koorumine üle kogu keha; erütematoosne luupus ja selle tulemusena lööbed näol, kaelal ja peanahal; allergilised reaktsioonid; lihasnõrkus ja lihaskrambid; südame löögisageduse muutus; vererõhu langus kehaasendi muutmisel; süljennäärmete turse; vere suhkrusisalduse suurenemine; suhkur uriinis; teatud lipiidide sisalduse suurenemine veres; kusihae sisalduse suurenemine veres, mis võib põhjustada podagrat.

Väga harvad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10000-st)

Äge respiratoorne distress (sümptomid on muuhulgas raske õhupuudus, palavik, nõrkus ja segasus).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk), suurenenud silmarõhust tingitud nägemise halvenemine või valu silmades (silma soonkesta vedeliku kogunemine (silma soonkesta efusiooni) või ägeda suletudnurga glaukoomi võimalikud sümptomid).

Teadaolevalt võivad hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed sagedana hüdroklorotiasiidi suuremate annuste kasutamisel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CoAprovel'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CoAprovel sisaldab

- ☐ Toimeained on irbesartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga CoAprovel 300 mg/ 12,5 mg tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
- ☐ Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, kolloidne ränidioksiid, preželatiniseeritud maisitärklis, punane ja kollane raudoksiid (E172). Vt lõik 2, „CoAprovel sisaldab laktoosi“.

Kuidas CoAprovel välja näeb ja pakendi sisu

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablett on virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südamekujuga ühel poolel ja sissegraveeritud number 2776 teisel poolel.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletid on pakendatud 14, 28, 56 või 98 tableti kaupa blisterpakendisse. Haiglata jaoks on saadaval ka üheannuselised porforeeritud blisterpakendid 56 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prantsusmaa

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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 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

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

CoAprovel 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- ☐ Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- ☐ Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.
- ☐ Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CoAprovel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CoAprovel'i kasutamist
3. Kuidas CoAprovel'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CoAprovel'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CoAprovel ja milleks seda kasutatakse

CoAprovel on kahe aktiivse toimeaine, irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi, kombinatsioon. Irbesartaan kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena. Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega, tekitades veresoonte ahenemise. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Irbesartaan takistab angiotensiin-II seostumist nende retseptoritega, tekitades sellega veresoone lõõgastuse ja alandades vererõhku. Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite gruppi (tiasiiddiureetikumid), mis põhjustavad vee väljaviimist organismist ja alandavad sellega vererõhku. Kaks CoAprovel'i koostisse kuuluvat toimeainet alandavad vererõhku koos võetuna tõhusamalt kui eraldi võetuna.

CoAprovel'i kasutatakse kõrgvererõhutõve ravimiseks juhul, kui ravi irbesartaaniga või hüdroklorotiasiidiga ei ole olnud piisav, et teie vererõhku kontrolli all hoida.

2. Mida on vaja teada enne CoAprovel'i kasutamist

CoAprovel'i ei tohi kasutada,

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) hüdroklorotiasiidi või mõne teise sulfoonamiidiga keemiliselt sarnase ravimi suhtes,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida CoAprovel'i kasutamist - vt lõiku rasedus),
- kui teil on **raske maksa- või neerukahjustus**,
- kui teil on **raskusi urineerimisega**,
- kui teie arst leiab, et teil on **veres püsivalt kõrge kaltsiumi või madal kaaliumi tase**,
- **kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire** ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CoAprovel'i võtmist pidage nõu oma arstiga, **kui järgnev kehtib teie kohta:**

- kui teil tekib **tugev oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **neeruhaigus** või kui teil on **siirdatud neer**,

- kui teil on **südamehaigus**,
- kui teil on **maksahaigus**,
- kui teil on **suhkurtõbi**,
- kui teie **vere suhkrusisaldus on madal** (sümptomid võivad olla muuhulgas higistamine, nõrkus, nälg, pööritustunne, värisemine, peavalu, õhetus või kahvatus, tuimus, südamepekslemine), eriti kui teil ravitakse suhkurtõbe;
- kui teil on **erütematoosne luupus** (tuntud ka kui luupus või SLE),
- kui teil on **primaarne aldosteronism** (haigus, mille puhul on suurenenud hormooni aldosteroon tootmine, selle tulemusena esineb naatriumi peetus ning vererõhk tõuseb),
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid,
 - aliskireen;
- kui teil on olnud **nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahamuutus**; ravi hüdroklorotiasiidiga, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud liiki naha- ja huulevähi riski (mitte-melanoomne nahavähk); ravi ajal CoAprovel'iga kaitske oma nahka kokkupuute eest päikese ja UV-kiirgusega;
- kui teil on varem, pärast hüdroklorotiasiidi võtmist olnud hingamis- või kopsuprobleeme (kaasa arvatud põletik või vedelik kopsudes). Kui teil tekib raske õhupuudus või hingamisraskus pärast CoAprovel'i võtmist, pöörduge kohe arstile.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast CoAprovel'i võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage CoAprovel'i võtmist ise.

Vt ka teavet lõigus „CoAprovel'i ei tohi kasutada”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedust). Raseduse algul ei ole soovitatav CoAprovel'i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest sel ajal kasutades võib see põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele (vt lõiku rasedus).

Oma raviarsti peaksite teavitama ka juhul:

- kui te olete **madala soolasisaldusega dieedil**,
- kui teil esinevad sümptomid nagu **ebanormaalne janu, suukuivus, üldine nõrkus, unisus, lihaskrambid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südamelöögisagedus**, mis võivad olla hüdroklorotiasiidi (seda sisaldab CoAprovel) liigse toime tunnuseks,
- kui täheldate **naha päikesetundlikkuse suurenemist** koos päikesepõletuse sümptomitega (nagu punetus, kihelus, turse, villid) mis tekivad tavalisest kiiremini,
- kui te peate **minema operatsioonile või teile peab manustama anesteetikume**,
- kui teil tekib **nägemise halvenemine või valu ühes või mõlemas silmas**. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või suurenenud silmasisese rõhu sümptomid ja need võivad tekkida mõne tunni kuni nädala vältel pärast CoAprovel'i võtmist. Ilma ravita võivad need põhjustada püsivat nägemise kaotust. Kui teil on varem olnud allergia penitsilliinile või sulfoonamiididele, võib teil olla suurem risk selle kõrvaltoime tekkeks. Te peate lõpetama CoAprovel'i kasutamise ja pöörduma arsti poole.

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse dopinguproovi.

Lapsed ja noorukid

CoAprovel'i ei tohi manustada lastele ja noorukitele (vanuses kuni 18 aastat).

Muud ravimid ja CoAprovel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Uriinitekete kiirendavad ravimid nagu hüdroklorotiasiid, mis kuulub CoAprovel'i koostisse, võivad põhjustada koostoimeid teiste ravimitega. Liitiumi sisaldavaid preparaate ei tohiks kasutada koos CoAprovel'iga ilma teie raviarsti poolse hoolika järelvalveta.

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid: kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „CoAprovel'i ei tohi kasutada“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Vereproov võib vajalikuks osutuda, kui kasutate:

- kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid või teisi diureetikume (vee väljaajamistabletid),
- mõningaid kõhulahtisteid,
- podagra ravimeid,
- ravitoimega D-vitamiini preparaate,
- südamerütmi kontrollivaid ravimeid,
- suhkruhaiguse ravimeid (suukaudseid preparaate, näiteks repagliniidi, või insuliine),
- karbamasepiin (epilepsia raviks kasutatav ravim).

Teie raviarsti jaoks on tähtis teada, kas kasutate teisi ravimeid alandamaks oma vererõhku, glükokortikosteroide, vähiraviks mõeldud ravimeid, valuvaigisteid, artriidiravimeid, kolestüramiini või kolestipooli, mis vähendavad vere kolesteroolisisaldust.

CoAprovel koos toidu ja joogiga

CoAprovel'i võib võtta koos toiduga või ilma.

CoAprovel'i koostises oleva hüdroklorotiasiidi tõttu võib alkoholi tarvitamisel samaaegselt selle ravimi kasutamisega tekkida tavalisest tugevam peapööritus, seda eriti istuvast asendist püsti tõusmisel.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedust). Arst soovib üldjuhul lõpetada CoAprovel'i võtmise enne kui rasedute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt CoAprovel'i asemel mõne teise ravimi, sest CoAprovel'i ei soovitata kasutada raseduse varajases järgus ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, sest võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga, kui toidate last rinnapiimaga või kavatsete alustada rinnapiimaga toitmist. CoAprovel'i ei soovitata rinnapiimaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi, kui soovite last rinnapiimaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CoAprovel ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vererõhu ravi ajal võib siiski mõnikord tekkida pööratustunne ja väsimus. Kui te tunnete neid tekkivat, siis pidage enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arstiga nõu.

CoAprovel sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

CoAprovel sisaldab naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas CoAprovel'i kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

CoAprovel'i soovitatav annus on üks või kaks tabletti ööpäevas. CoAprovel'i kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt CoAprovel'i kasutamisele üle minna.

Manustamisviis

CoAprovel on **suukaudseks kasutamiseks**. Neelake tabletti koos piisava koguse vedelikuga (nt üks klaas vett). CoAprovel'i võib võtta koos toiduga või ilma. Püüdke võtta oma ööpäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on võtta CoAprovel'i niikaua, kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

Maksimaalne vererõhku alandav toime peaks saabuma 6...8 nädala jooksul ravi algusest arvates.

Kui te võtate CoAprovel'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis pöörduge kohe arsti poole.

Kasutamine lastel ja noorukitel

CoAprovel'i ei tohi manustada lastele, kes on nooremad kui 18 aastat. Kui laps neelas mõne tableti, siis peate sellest kohe arstile teatama.

Kui te unustate CoAprovel'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Siiski võib esineda ka tõsiseid ja arstiabi vajavaid juhtumeid.

Esinenud on üksikuid allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi), samuti on irbesartaani kasutanud patsientidel teatatud näo, huulte ja/või keele paikse turse tekkimisest.

Kui täheldate mõnda neist ülalloetletud sümptomitest või kui esineb hingeldus, lõpetage CoAprovel'i kasutamine ja võtke koheselt ühendust arstiga.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st.

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st.

Kliinilistes uuringutes CoAprovel'iga ravitud patsientidel on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- iiveldus/oksendamine,
- urineerimishäired,
- väsimus,
- pööritustunne (ka siis, kui tõusete püsti lamavast või istuvast asendist),
- vereproov võib näidata lihaste ja südame tööd iseloomustava ensüümi (kreatiinkinaasi) taseme suurenemist või neerutalitluse laboratoorsete näitajate (uurea, kreatiniini) taseme suurenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme**.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- kõhulahtisus,
- madal vererõhk,
- nõrkus,
- kiire südamerütm,
- naha punetus,
- tursed,
- seksuaaldüsfunksioon (suguelu häired),
- vereproov võib näidata naatriumi ja kaaliumi taseme vähenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Kõrvaltoimed, millest on teatatud pärast CoAprovel'i turuletulekut

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud pärast CoAprovel'i turuletulekut. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: peavalu, kumin kõrvus, köha, maitsetundlikkuse häired, seedeärrid, liiges- ja lihasvalud, maksa- ja neerutalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres ja allergilised reaktsioonid nagu lööve, nõgestõbi, näo, huulte, suu, keele või kõri turse. Aeg-ajalt on teataud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

Nagu iga teise kahekomponentse ravimi korral, ei saa välistada kummagi toimeainega eraldi seotud kõrvaltoimeid.

Ainult irbesartaaniga seotud kõrvaltoimed

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on teatatud ka valust rindkeres, rasketest allergilistest reaktsioonidest (anafülaktiline šokk), punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia, mille sümptomid on muuhulgas väsimus, peavalu, õhupuudus füüsilisel pingutusel, pööratustunne ja kahvatus), trombotsüütide (verehüübimiseks vajalikud vererakud) arvu vähenemisest ja vere suhkrusisalduse vähenemisest. Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st): soole angioödeem: sooleturse, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

Ainult hüdroklorotiasiidiga seotud kõrvaltoimed

Isu kaotus; maoärritus; maokrambid; kõhukinnisus; ikterus (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine); pankreatiit ja sellega kaasnev tugev valu ülakõhus ning sageli iiveldus ja oksendamine; unehäired; depressioon; hägune nägemine; valgete vereliblede arvu vähenemine ja sellega kaasnevad võivad sagedased nakkused, palavik; trombotsüütide arvu vähenemine (need on vajalikud vere hüübimiseks); punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia) ja sellega kaasnev väsimus, peavalu ning õhupuudus pingutuse korral, peapööritus ja kahvatus; neerupuudulikkus; probleemid kopsudega, sealhulgas kopsupõletik ja vedeliku kogunemine kopsu; naha tundlikkuse suurenemine päikesekiirgusele, veresoonte põletik; nahahaigus, mida iseloomustab naha koorumine üle kogu keha; erütematoosne luupus ja selle tulemusena lööbed näol, kaelal ja peanahal; allergilised reaktsioonid; lihaskrambid ja lihaskrambid; südame löögisageduse muutus; vererõhu langus kehaasendi muutmisel; süljennäärmete turse; vere suhkrusisalduse suurenemine; suhkur uriinis; teatud lipiidide sisalduse suurenemine veres; kusihae sisalduse suurenemine veres, mis võib põhjustada podagrat.

Väga harvad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10000-st)

Äge respiratoorne distress (sümptomid on muuhulgas raske õhupuudus, palavik, nõrkus ja segasus).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk), suurenenud silmarõhust tingitud nägemise halvenemine või valu silmades (silma soonkesta vedeliku kogunemine (silma soonkesta efusiooni) või ägeda suletudnurga glaukoomi võimalikud sümptomid).

Teadaolevalt võivad hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed sagedana hüdroklorotiasiidi suuremate annuste kasutamisel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CoAprovel'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CoAprovel sisaldab:

- Toimeained on irbesartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga CoAprovel 150 mg/ 12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, ränidioksiid, magneesiumstearaat, titaandioksiid, makrogool 3000, punane ja kollane raudoksiid, karnaubavaha. Vt lõik 2, „CoAprovel sisaldab laktoosi“.

Kuidas CoAprovel välja näeb ja pakendi sisu

CoAprovel 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett on virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südamekujuga ühel poolel ja sissegraveeritud number 2875 teisel poolel.

CoAprovel'i 150 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud 14, 28, 30, 56, 84, 90 või 98 tableti kaupa blisterpakendisse. Haiglata jaoks on saadaval ka üheannuselised perforeeritud blisterpakendid 56 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prantsusmaa

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Prantsusmaa

Sanofi-Aventis, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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 6 616 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) 800 035 2525

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

CoAprovel 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- ☐ Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- ☐ Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.
- ☐ Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CoAprovel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CoAprovel'i kasutamist
3. Kuidas CoAprovel'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CoAprovel'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CoAprovel ja milleks seda kasutatakse

CoAprovel on kahe aktiivse toimeaine, irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi, kombinatsioon. Irbesartaan kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena. Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega, tekitades veresoonte ahenemise. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Irbesartaan takistab angiotensiin-II seostumist nende retseptoritega, tekitades sellega veresoone lõõgastuse ja alandades vererõhku. Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite gruppi (tiasiiddiureetikumid), mis põhjustavad vee väljaviimist organismist ja alandavad sellega vererõhku. Kaks CoAprovel'i koostisse kuuluvat toimeainet alandavad vererõhku koos võetuna tõhusamalt kui eraldi võetuna.

CoAprovel'i kasutatakse kõrgvererõhutõve ravimiseks juhul, kui ravi irbesartaaniga või hüdroklorotiasiidiga ei ole olnud piisav, et teie vererõhku kontrolli all hoida.

2. Mida on vaja teada enne CoAprovel'i kasutamist

CoAprovel'i ei tohi kasutada,

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) hüdroklorotiasiidi või mõne teise sulfoonamiidiga keemiliselt sarnase ravimi suhtes,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida CoAprovel'i kasutamist - vt lõiku rasedus),
- kui teil on **raske maksa- või neerukahjustus**,
- kui teil on **raskusi urineerimisega**,
- kui teie arst leiab, et teil on **veres püsivalt kõrge kaltsiumi või madal kaaliumi tase**,
- **kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire** ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CoAprovel'i võtmist pidage nõu oma arstiga, **kui järgnev kehtib teie kohta:**

- kui teil tekib **tugev oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **neeruhaigus** või kui teil on **siirdatud neer**,

- kui teil on **südamehaigus**,
- kui teil on **maksahaigus**,
- kui teil on **suhkurtõbi**,
- kui teie **vere suhkrusisaldus on madal** (sümptomid võivad olla muuhulgas higistamine, nõrkus, nälg, pööratustunne, värisemine, peavalu, õhetus või kahvatus, tuimus, südamepekslemine), eriti kui teil ravitakse suhkurtõbe;
- kui teil on **erütematoosne luupus** (tuntud ka kui luupus või SLE),
- kui teil on **primaarne aldosteronism** (haigus, mille puhul on suurenenud hormooni aldosteroon tootmine, selle tulemusena esineb naatriumi peetus ning vererõhk tõuseb),
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid,
 - aliskireen;
- kui teil on olnud **nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahamuutus**; ravi hüdroklorotiasiidiga, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud liiki naha- ja huulevähi riski (mitte-melanoomne nahavähk); ravi ajal CoAprovel'iga kaitske oma nahka kokkupuute eest päikese ja UV-kiirgusega;
- kui teil on varem, pärast hüdroklorotiasiidi võtmist olnud hingamis- või kopsuprobleeme (kaasa arvatud põletik või vedelik kopsudes). Kui teil tekib raske õhupuudus või hingamisraskus pärast CoAprovel'i võtmist, pöörduge kohe arstile.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast CoAprovel'i võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage CoAprovel'i võtmist ise.

Vt ka teavet lõigus „CoAprovel'i ei tohi kasutada”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedust). Raseduse algul ei ole soovitatav CoAprovel'i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest sel ajal kasutades võib see põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele (vt lõiku rasedus).

Oma raviarsti peaksite teavitama ka juhul:

- kui te olete **madala soolasisaldusega dieedil**,
- kui teil esinevad sümptomid nagu **ebanormaalne janu, suukuivus, üldine nõrkus, unisus, lihaskrambid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südamelöögisagedus**, mis võivad olla hüdroklorotiasiidi (seda sisaldab CoAprovel) liigse toime tunnuseks,
- kui täheldate **naha päikesetundlikkuse suurenemist** koos päikesepõletuse sümptomitega (nagu punetus, kihelus, turse, villid) mis tekivad tavalisest kiiremini,
- kui te peate **minema operatsioonile või teile peab manustama anesteetikume**,
- kui teil tekib **nägemise halvenemine või valu ühes või mõlemas silmas**. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või suurenenud silmasisese rõhu sümptomid ja need võivad tekkida mõne tunni kuni nädala vältel pärast CoAprovel'i võtmist. Ilma ravita võivad need põhjustada püsivat nägemise kaotust. Kui teil on varem olnud allergia penitsilliinile või sulfoonamiididele, võib teil olla suurem risk selle kõrvaltoime tekkeks. Te peate lõpetama CoAprovel'i kasutamise ja pöörduma arsti poole.

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse dopinguproovi.

Lapsed ja noorukid

CoAprovel'i ei tohi manustada lastele ja noorukitele (vanuses kuni 18 aastat).

Muud ravimid ja CoAprovel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Uriinitekete kiirendavad ravimid nagu hüdroklorotiasiid, mis kuulub CoAprovel'i koostisse, võivad põhjustada koostoimeid teiste ravimitega. Liitiumi sisaldavaid preparaate ei tohiks kasutada koos CoAprovel'iga ilma teie raviarsti poolse hoolika järelvalveta.

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid: kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „CoAprovel'i ei tohi kasutada“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Vereproov võib vajalikuks osutuda, kui kasutate:

- kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid või teisi diureetikume (vee väljaajamistabletid),
- mõningaid kõhulahtisteid,
- podagra ravimeid,
- ravitoimega D-vitamiini preparaate,
- südamerütmi kontrollivaid ravimeid,
- suhkruhaiguse ravimeid (suukaudseid preparaate, näiteks repagliniidi, või insuliine),
- karbamasepiin (epilepsia raviks kasutatav ravim).

Teie raviarsti jaoks on tähtis teada, kas kasutate teisi ravimeid alandamaks oma vererõhku, glükokortikosteroide, vähiraviks mõeldud ravimeid, valuvaigisteid, artriidiravimeid, kolestüramiini või kolestipooli, mis vähendavad vere kolesteroolisisaldust.

CoAprovel koos toidu ja joogiga

CoAprovel'i võib võtta koos toiduga või ilma.

CoAprovel'i koostises oleva hüdroklorotiasiidi tõttu võib alkoholi tarvitamisel samaaegselt selle ravimi kasutamisega tekkida tavalisest tugevam peapööritus, seda eriti istuvast asendist püsti tõusmisel.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedust). Arst soovib üldjuhul lõpetada CoAprovel'i võtmise enne kui rasedute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt CoAprovel'i asemel mõne teise ravimi, sest CoAprovel'i ei soovitata kasutada raseduse varajases järgus ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, sest võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga, kui toidate last rinnapiimaga või kavatsete alustada rinnapiimaga toitmist. CoAprovel'i ei soovitata rinnapiimaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi, kui soovite last rinnapiimaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CoAprovel ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vererõhu ravi ajal võib siiski mõnikord tekkida pööratustunne ja väsimus. Kui te tunnete neid tekkivat, siis pidage enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arstiga nõu.

CoAprovel sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

CoAprovel sisaldab naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas CoAprovel'i kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

CoAprovel'i soovitatav annus on üks tablett ööpäevas. CoAprovel'i kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt CoAprovel'i kasutamisele üle minna.

Manustamisviis

CoAprovel on **suukaudseks kasutamiseks**. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt üks klaas vett). CoAprovel'i võib võtta koos toiduga või ilma. Püüdke võtta oma ööpäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on võtta CoAprovel'i niikaua, kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

Maksimaalne vererõhku alandav toime peaks saabuma 6...8 nädala jooksul ravi algusest arvates.

Kui te võtate CoAprovel'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis pöörduge kohe arsti poole.

Kasutamine lastel ja noorukitel

CoAprovel'i ei tohi manustada lastele, kes on nooremad kui 18 aastat. Kui laps neelas mõne tableti, siis peate sellest kohe arstile teatama.

Kui te unustate CoAprovel'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Siiski võib esineda ka tõsiseid ja arstiabi vajavaid juhtumeid.

Esinenud on üksikuid allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi), samuti on irbesartaani kasutanud patsientidel teatatud näo, huulte ja/või keele paikse turse tekkimisest.

Kui täheldate mõnda neist ülalloetletud sümptomitest või kui esineb hingeldus, lõpetage CoAprovel'i kasutamine ja võtke koheselt ühendust arstiga.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st;

aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st.

Kliinilistes uuringutes CoAprovel'iga ravitud patsientidel on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- iiveldus/oksendamine,
- urineerimishäired,
- väsimus,
- pööritustunne (ka siis, kui tõusete püsti lamavast või istuvast asendist),
- vereproov võib näidata lihaste ja südame tööd iseloomustava ensüümi (kreatiinkinaasi) taseme suurenemist või neerutalitluse laboratoorsete näitajate (uurea, kreatiniini) taseme suurenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme**.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- kõhulahtisus,
- madal vererõhk,
- nõrkus,
- kiire südamerütm,
- naha punetus,
- tursed,
- seksuaaldüsfunksioon (suguelu häired),
- vereproov võib näidata naatriumi ja kaaliumi taseme vähenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Kõrvaltoimed, millest on teatatud pärast CoAprovel'i turuletulekut

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud pärast CoAprovel'i turuletulekut. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: peavalu, kumin kõrvus, kõha, maitsetundlikkuse häired, seedeärrid, liiges- ja lihasvalud, maksa- ja neerutalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres ja allergilised reaktsioonid nagu lööve, nõgestõbi, näo, huulte, suu, keele või kõri turse. Aeg-ajalt on teataud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

Nagu iga teise kahekomponentse ravimi korral, ei saa välistada kummagi toimeainega eraldi seotud kõrvaltoimeid.

Ainult irbesartaaniga seotud kõrvaltoimed

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on teatatud ka valust rindkeres, rasketest allergilistest reaktsioonidest (anafülaktiline šokk), punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia, mille sümptomid on muuhulgas väsimus, peavalu, õhupuudus füüsilisel pingutusel, pööratustunne ja kahvatus), trombotsüütide (verehüübimiseks vajalikud vererakud) arvu vähenemisest ja vere suhkrusisalduse vähenemisest. Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st): soole angioödeem: sooleturse, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

Ainult hüdroklorotiasiidiga seotud kõrvaltoimed

Isu kaotus; maoärritus; maokrambid; kõhukinnisus; ikterus (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine); pankreatiit ja sellega kaasnev tugev valu ülakõhus ning sageli iiveldus ja oksendamine; unehäired; depressioon; hägune nägemine; valgete vereliblede arvu vähenemine ja sellega kaasnevad võivad sagedased nakkused, palavik; trombotsüütide arvu vähenemine (need on vajalikud vere hüübimiseks); punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia) ja sellega kaasnev väsimus, peavalu ning õhupuudus pingutuse korral, peapööritus ja kahvatus; neerupuudulikkus; probleemid kopsudega, sealhulgas kopsupõletik ja vedeliku kogunemine kopsu; naha tundlikkuse suurenemine päikesekiirgusele, veresoonte põletik; nahahaigus, mida iseloomustab naha koorumine üle kogu keha; erütematoosne luupus ja selle tulemusena lööbed näol, kaelal ja peanahal; allergilised reaktsioonid; lihasnõrkus ja lihaskrambid; südame löögisageduse muutus; vererõhu langus kehaasendi muutmisel; süljennäärmete turse; vere suhkrusisalduse suurenemine; suhkur uriinis; teatud lipiidide sisalduse suurenemine veres; kusihae sisalduse suurenemine veres, mis võib põhjustada podagrat.

Väga harvad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10000-st)

Äge respiratoorne distress (sümptomid on muuhulgas raske õhupuudus, palavik, nõrkus ja segasus).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk), suurenenud silmarõhust tingitud nägemise halvenemine või valu silmades (silma soonkesta vedeliku kogunemine (silma soonkesta efusiooni) või ägeda suletudnurga glaukoomi võimalikud sümptomid).

Teadaolevalt võivad hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed sagedana hüdroklorotiasiidi suuremate annuste kasutamisel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CoAprovel'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CoAprovel sisaldab

- Toimeained on irbesartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga CoAprovel 300 mg/ 12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, ränidioksiid, magneesiumstearaat, titaandioksiid, makrogool 3000, punane ja kollane raudoksiid, karnaubavaha. Vt lõik 2, „CoAprovel sisaldab laktoosi“.

Kuidas CoAprovel välja näeb ja pakendi sisu

CoAprovel 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tablett on virsikuvärvi, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südamekujuga ühel poolel ja sissegraveeritud number 2876 teisel poolel.

CoAprovel'i 300 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud 14, 28, 30, 56, 84, 90 või 98 tableti kaupa blisterpakendisse. Haiglata jaoks on saadaval ka üheannuselised perforatsioonid blisterpakendid 56 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prantsusmaa

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Prantsusmaa

Sanofi-Aventis, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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 6 616 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) 800 035 2525

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

CoAprovel 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid irbesartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- ☐ Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- ☐ Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.
- ☐ Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CoAprovel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CoAprovel'i kasutamist
3. Kuidas CoAprovel'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CoAprovel'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CoAprovel ja milleks seda kasutatakse

CoAprovel on kahe aktiivse toimeaine, irbesartaani ja hüdroklorotiasiidi, kombinatsioon. Irbesartaan kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena. Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega, tekitades veresoonte ahenemise. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Irbesartaan takistab angiotensiin-II seostumist nende retseptoritega, tekitades sellega veresoone lõõgastuse ja alandades vererõhku. Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite gruppi (tiasiiddiureetikumid), mis põhjustavad vee väljaviimist organismist ja alandavad sellega vererõhku. Kaks CoAprovel'i koostisse kuuluvat toimeainet alandavad vererõhku koos võetuna tõhusamalt kui eraldi võetuna.

CoAprovel'i kasutatakse kõrgvererõhutõve ravimiseks juhul, kui ravi irbesartaaniga või hüdroklorotiasiidiga ei ole olnud piisav, et teie vererõhku kontrolli all hoida.

2. Mida on vaja teada enne CoAprovel'i kasutamist

CoAprovel'i ei tohi kasutada,

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui te olete **allergiline** (ülitundlik) hüdroklorotiasiidi või mõne teise sulfoonamiidiga keemiliselt sarnase ravimi suhtes,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida CoAprovel'i kasutamist - vt lõiku rasedus),
- kui teil on **raske maksa- või neerukahjustus**,
- kui teil on **raskusi urineerimisega**,
- kui teie arst leiab, et teil on **veres püsivalt kõrge kaltsiumi või madal kaaliumi tase**,
- **kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire** ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CoAprovel'i võtmist pidage nõu oma arstiga, **kui järgnev kehtib teie kohta:**

- kui teil tekib **tugev oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **neeruhaigus** või kui teil on **siirdatud neer**,

- kui teil on **südamehaigus**,
- kui teil on **maksahaigus**,
- kui teil on **suhkurtõbi**,
- kui teie **vere suhkrusisaldus on madal** (sümptomid võivad olla muuhulgas higistamine, nõrkus, nälg, pööritustunne, värisemine, peavalu, õhetus või kahvatus, tuimus, südamepekslemine), eriti kui teil ravitakse suhkurtõbe;
- kui teil on **erütematoosne luupus** (tuntud ka kui luupus või SLE),
- kui teil on **primaarne aldosteronism** (haigus, mille puhul on suurenenud hormooni aldosteroon tootmine, selle tulemusena esineb naatriumi peetus ning vererõhk tõuseb),
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
 - AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid,
 - aliskireen;
- kui teil on olnud **nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahamuutus**; ravi hüdroklorotiasiidiga, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud liiki naha- ja huulevähi riski (mitte-melanoomne nahavähk); ravi ajal CoAprovel'iga kaitske oma nahka kokkupuute eest päikese ja UV-kiirgusega;
- kui teil on varem, pärast hüdroklorotiasiidi võtmist olnud hingamis- või kopsuprobleeme (kaasa arvatud põletik või vedelik kopsudes). Kui teil tekib raske õhupuudus või hingamisraskus pärast CoAprovel'i võtmist, pöörduge kohe arstile.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Rääkige arstiga, kui teil tekib kõhuvalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus pärast CoAprovel'i võtmist. Teie arst otsustab edasise ravi üle. Ärge lõpetage CoAprovel'i võtmist ise.

Vt ka teavet lõigus „CoAprovel'i ei tohi kasutada”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedust). Raseduse algul ei ole soovitatav CoAprovel'i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest sel ajal kasutades võib see põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele (vt lõiku rasedus).

Oma raviarsti peaksite teavitama ka juhul:

- kui te olete **madala soolasisaldusega dieedil**,
- kui teil esinevad sümptomid nagu **ebanormaalne janu, suukuivus, üldine nõrkus, unisus, lihaskrambid, iiveldus, oksendamine või ebanormaalselt kiire südamelöögisagedus**, mis võivad olla hüdroklorotiasiidi (seda sisaldab CoAprovel) liigse toime tunnuseks,
- kui täheldate **naha päikesetundlikkuse suurenemist** koos päikesepõletuse sümptomitega (nagu punetus, kihelus, turse, villid) mis tekivad tavalisest kiiremini,
- kui te peate **minema operatsioonile või teile peab manustama anesteetikume**,
- kui teil tekib **nägemise halvenemine või valu ühes või mõlemas silmas**. Need võivad olla silma soonkesta vedeliku kogunemise sümptomid (silma soonkesta efusioon) või suurenenud silmasisese rõhu sümptomid ja need võivad tekkida mõne tunni kuni nädala vältel pärast CoAprovel'i võtmist. Ilma ravita võivad need põhjustada püsivat nägemise kaotust. Kui teil on varem olnud allergia penitsilliinile või sulfoonamiididele, võib teil olla suurem risk selle kõrvaltoime tekkeks. Te peate lõpetama CoAprovel'i kasutamise ja pöörduma arsti poole.

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse dopinguproovi.

Lapsed ja noorukid

CoAprovel'i ei ole tohi manustada lastele ja noorukitele (vanuses kuni 18 aastat).

Muud ravimid ja CoAprovel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Uriinitekete kiirendavad ravimid nagu hüdroklorotiasiid, mis kuulub CoAprovel'i koostisse, võivad põhjustada koostoimeid teiste ravimitega. Liitiumi sisaldavaid preparaate ei tohiks kasutada koos CoAprovel'iga ilma teie raviarsti poolse hoolika järelvalveta.

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid: kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „CoAprovel'i ei tohi kasutada“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Vereproov võib vajalikuks osutuda, kui kasutate:

- kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid või teisi diureetikume (vee väljaajamistabletid),
- mõningaid kõhulahtisteid,
- podagra ravimeid,
- ravitoimega D-vitamiini preparaate,
- südamerütmi kontrollivaid ravimeid,
- suhkruhaiguse ravimeid (suukaudseid preparaate, näiteks repagliniidi, või insuliine),
- karbamasepiin (epilepsia raviks kasutatav ravim).

Teie raviarsti jaoks on tähtis teada, kas kasutate teisi ravimeid alandamaks oma vererõhku, glükokortikosteroide, vähiraviks mõeldud ravimeid, valuvaigisteid, artriidiravimeid, kolestüramiin või kolestipool vaikusid vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks.

CoAprovel koos toidu ja joogiga

CoAprovel'i võib võtta koos toiduga või ilma.

CoAprovel'i koostises oleva hüdroklorotiasiidi tõttu võib alkoholi tarvitamisel samaaegselt selle ravimi kasutamisega tekkida tavalisest tugevam peapööritus, seda eriti istuvast asendist püsti tõusmisel.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada CoAprovel'i võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt CoAprovel'i asemel mõne teise ravimi, sest CoAprovel'i ei soovitata kasutada raseduse varajases järgus ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, sest võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga, kui toidate last rinnapiimaga või kavatsete alustada rinnapiimaga toitmist. CoAprovel'i ei soovitata rinnapiimaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi, kui soovite last rinnapiimaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CoAprovel ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vererõhu ravi ajal võib siiski mõnikord tekkida pööritustunne ja väsimus. Kui te tunnete neid tekkivat, siis pidage enne autojuhtimist või masinate käsitlemist arstiga nõu.

CoAprovel sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid (nt laktoosi), peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

CoAprovel sisaldab naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas CoAprovel'i kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

CoAprovel'i soovitatav annus on üks tablett ööpäevas. CoAprovel'i kirjutab arst teile välja tavaliselt sel juhul, kui eelnev ravi ei alandanud teie vererõhku piisavalt. Arst informeerib teid, kuidas eelnevalt ravilt CoAprovel'i kasutamisele üle minna.

Manustamisviis

CoAprovel on **suukaudseks kasutamiseks**. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt üks klaas vett). CoAprovel'i võib võtta koos toiduga või ilma. Püüdke võtta oma ööpäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on võtta CoAprovel'i niikaua, kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

Maksimaalne vererõhku alandav toime peaks saabuma 6...8 nädala jooksul ravi algusest arvates.

Kui te võtate CoAprovel'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis pöörduge kohe arsti poole.

Kasutamine lastel ja noorukitel

CoAprovel'i ei tohi manustada lastele, kes on nooremad kui 18 aastat. Kui laps neelas mõne tableti, siis peate sellest kohe arstile teatama.

Kui te unustate CoAprovel'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Siiski võib esineda ka tõsiseid ja arstiabi vajavaid juhtumeid.

Esinenud on üksikuid allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi), samuti on irbesartaani kasutanud patsientidel teatatud näo, huulte ja/või keele paikse turse tekkimisest.

Kui täheldate mõnda neist ülalloetletud sümptomitest või kui esineb hingeldus, lõpetage CoAprovel'i kasutamine ja võtke koheselt ühendust arstiga.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st;

aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st.

Kliinilistes uuringutes CoAprovel'iga ravitud patsientidel on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- iiveldus/oksendamine,
- urineerimishäired,
- väsimus,
- pööritustunne (ka siis, kui tõusete püsti lamavast või istuvast asendist),
- vereproov võib näidata lihaste ja südame tööd iseloomustava ensüümi (kreatiinkinaasi) taseme suurenemist või neerutalitluse laboratoorsete näitajate (uurea, kreatiniini) taseme suurenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme**.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- kõhulahtisus,
- madal vererõhk,
- nõrkus,
- kiire südamerütm,
- naha punetus,
- tursed,
- seksuaaldüsfunksioon (suguelu häired),
- vereproov võib näidata naatriumi ja kaaliumi taseme vähenemist.

Pidage nõu oma arstiga, **kui mõni neist kõrvaltoimetest põhjustab probleeme.**

Kõrvaltoimed, millest on teatatud pärast CoAprovel'i turuletulekut

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud pärast CoAprovel'i turuletulekut. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: peavalu, kumin kõrvus, kõha, maitsetundlikkuse häired, seedehäired, liiges- ja lihasvalud, maksa- ja neerutalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres ja allergilised reaktsioonid nagu lööve, nõgestõbi, näo, huulte, suu, keele või kõri turse. Aeg-ajalt on teataud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

Nagu iga teise kahekomponentse ravimi korral, ei saa välistada kummagi toimeainega eraldi seotud kõrvaltoimeid.

Ainult irbesartaaniga seotud kõrvaltoimed

Lisaks ülaltoodud kõrvaltoimetele on teatatud ka valust rindkeres, rasketest allergilistest reaktsioonidest (anafülaktiline šokk), punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia, mille sümptomid on muuhulgas väsimus, peavalu, õhupuudus füüsilisel pingutusel, pööritustunne ja kahvatus), trombotsüütide (verehüübimiseks vajalikud vererakud) arvu vähenemisest ja vere suhkrusisalduse vähenemisest. Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st): soole angioödeem: sooleturse, millega kaasnevad sellised sümptomid nagu kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

Ainult hüdroklorotiasiidiga seotud kõrvaltoimed

Isu kaotus; maoärritus; maokrambid; kõhukinnisus; ikterus (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine); pankreatiit ja sellega kaasnev tugev valu ülakõhus ning sageli iiveldus ja oksendamine; unehäired; depressioon; hägune nägemine; valgete vereliblede arvu vähenemine ja sellega kaasnevad võivad sagedased nakkused, palavik; trombotsüütide arvu vähenemine (need on vajalikud vere hüübimiseks); punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia) ja sellega kaasnev väsimus, peavalu ning õhupuudus pingutuse korral, peapööritus ja kahvatus; neerupuudulikkus; probleemid kopsudega, sealhulgas kopsupõletik ja vedeliku kogunemine kopsu; naha tundlikkuse suurenemine päikesekiirgusele, veresoonte põletik; nahahaigus, mida iseloomustab naha koorumine üle kogu keha; erütematoosne luupus ja selle tulemusena lööbed näol, kaelal ja peanahal; allergilised reaktsioonid; lihaskrambid ja lihasnõrkus; südame löögisageduse muutus; vererõhu langus kehaasendi muutmisel; süljennäärmete turse; vere suhkrusisalduse suurenemine; suhkur uriinis; teatud lipiidide sisalduse suurenemine veres; kusihae sisalduse suurenemine veres, mis võib põhjustada podagrat.

Väga harvad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10000-st)

Äge respiratoorne distress (sümptomid on muuhulgas raske õhupuudus, palavik, nõrkus ja segasus).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk), suurenenud silmarõhust tingitud nägemise halvenemine või valu silmades (silma soonkesta vedeliku kogunemine (silma soonkesta efusiooni) või ägeda suletudnurga glaukoomi võimalikud sümptomid).

Teadaolevalt võivad hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed sagedamini esineda hüdroklorotiasiidi suuremate annuste kasutamisel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CoAprovel'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CoAprovel sisaldab:

- Toimeained on irbesartaan ja hüdroklorotiasiid. Iga CoAprovel 300 mg/ 25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, ränidioksiid, magneesiumstearaat, titaandioksiid, makrogool 3350, punane, kollane ja must raudoksiid, preželatiniseeritud maisitärklis, karnaubavaha. Vt lõik 2, „CoAprovel sisaldab laktoosi“.

Kuidas CoAprovel välja näeb ja pakendi sisu

CoAprovel 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablett on roosa, kaksikkumer, ovaalne, sissepressitud südamekujuga ühel poolel ja sissegraveeritud number 2788 teisel poolel.

CoAprovel'i 300 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud 14, 28, 30, 56, 84, 90 või 98 tableti kaupa blisterpakendisse. Haiglata jaoks on saadaval ka üheannuselised perforeeritud blisterpakendid 56 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prantsusmaa

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 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

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.