

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 26,65 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Persikanvärinen, kaksoiskupera, soikeanmuotoinen, jossa on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2775.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Tämä kiinteä annoskombinaatio on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä irbesartaanilla tai pelkällä hydroklooritiatsidilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

CoAprovel voidaan ottaa kerran päivässä ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Annoksen titraamista yksittäisillä aineilla (irbesartaani ja hydroklooritiatsidi) voidaan suositella.

Kun on kliinisesti tarkoituksenmukaista, suoraa muuttamista monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä hydroklooritiatsidilla tai pelkällä 150 mg:n irbesartaaniannoksella.
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 300 mg:n irbesartaaniannoksella tai CoAprovel 150 mg/12,5 mg -valmisteella.
- CoAprovel 300 mg/25 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa CoAprovel 300 mg/12,5 mg -valmisteella.

Annoksia yli 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä ei suositella.

Tarvittaessa CoAprovel voidaan antaa muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Hydroklooritiatsidikomponentin vuoksi CoAprovel-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Loopdiureetit ovat tässä suhteessa tiatsideja parempia. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaisten kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

CoAprovel ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. CoAprovelin annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

CoAprovel-valmisteen annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iäkkäille.

Pediatriset potilaat

CoAprovel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu, joten valmisteen käyttöä näille ikäryhmille ei suositella. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille sulfonamideille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos)
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappiteiden tukkeutumisesta aiheutuva maksakirroosi ja kolestaasi
- CoAprovel-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypotensio – volyymin vaje: CoAprovel-hoitoon on harvoin liittynyt oireista hypotensiota hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole muita hypotension riskitekijöitä. Oireista hypotensiota voi ilmetä potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen CoAprovel-hoidon aloittamista.

Munuaisvaltimoahtauma – renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja joita hoidetaan ACE:n estäjillä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajilla. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu CoAprovel-hoidon yhteydessä, samanlaista vaikutusta voidaan olettaa esiintyvän.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappotason säännöllistä seurantaa. CoAprovelin käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla. CoAprovel-valmistetta ei tule käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Tiatsididiureettiin liittyvää atsetemiasia voi

esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min. Tätä kiinteää annoskombinaatiota voidaan antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min, mutta < 60 ml/min).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto: On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Maksan vajaatoiminta: tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai progressiivinen maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt voivat aiheuttaa maksakooman. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden CoAprovel-hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Aorta- ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aorta- tai mitraaliläppästennoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi CoAprovel-valmisteen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset: tiatsidihoito voi heikentää glukoosinsietoa. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana. Irbesartaani saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa etenkin potilaille, joilla on diabetes. Jos potilas käyttää insuliinia tai diabeteslääkkeitä, on harkittava asianmukaista veren glukoosipitoisuuden seuranta. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annosta on mahdollisesti muutettava tarvittaessa (ks. kohta 4.5).

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousu on liitetty tiatsididiureettihoitoon, mutta CoAprovel-valmisteessa olevan 12,5 mg:n annoksen on ilmoitettu vaikuttavan niihin vain vähän tai ei lainkaan. Joillakin potilailla voi esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt: seerumin elektrolyytit tulee määrittää tietyin väliajoin kuten kaikilla diureetteja saavilla potilailla.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemiaa, hyponatemiaa ja hypokloreemista alkaloosia). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai kouristukset, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja gastrointestinaalihäiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu.

Vaikka hypokalemia voi kehittyä tiatsididiureettien käytön yhteydessä, irbesartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureetin aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi tai voimakas diureesi tai jotka eivät ole saaneet suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai saavat samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa. Toisaalta CoAprovel-valmisteen irbesartaanikomponentin vaikutuksesta saattaa esiintyä hyperkalemiaa, erityisesti munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminnan ja diabetes mellituksen yhteydessä. Riskipotilaiden seerumin kaliumia tulee seurata riittävästi. Samanaikaisesti CoAprovel-hoidon kanssa

kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita tulee käyttää varovaisuutta noudattaen (ks. kohta 4.5).

Ei ole viitteitä siitä, että irbesartaani vähentäisi tai estäisi diureetin aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidi voi vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumin nousua ilman tiedossa olevia kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Selvä hyperkalsemia voi viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidilääkitys tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

Suoliston angioedeema: Suoliston angioedemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II-reseptorin antagonisteilla mukaan lukien CoAprovel (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II-reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, CoAprovel-valmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Litium: CoAprovel-valmisteen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dopingtesti: tämän lääkevalmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen analyysituloksen.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonous ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE:n estäjähoitoon tai angiotensiini II-reseptorin salpaajahoitoon liittynyt akuuttia hypotensiota, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.5). Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Yliherkkyyssreaktiot hydroklooritiatsidille ovat keskimääräistä yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergia tai keuhkoastma.

LED-taudin pahenemisvaiheita tai aktivoitumista on ilmoitettu tiatsididiureettien käytön yhteydessä. Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on raportoitu herkistymistä auringonvalolle (ks. kohta 4.8).

Hoito suositellaan lopetettavan, jos reaktioita auringonvalolle herkistymisestä esiintyy. Jos diureetin käyttöä pidetään edelleen välttämättömänä, altistuvat ihoalueet suositellaan suojattavan auringonvalolta tai keinotekoiselta UVA-säteilyltä.

Raskaus: Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Suonikalvon effuusio, äkillinen likitaitoisuus ja sekundaarinen äkillinen ahdaskulmaglaukooma: Sulfonamidilääkkeet tai sulfonamidijohdokset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likitaitoisuuteen ja äkilliseen ahdaskulmaglaukoomaan. Vaikka hydroklooritiatsidi on sulfonamidi, sen käytön yhteydessä on toistaiseksi ilmoitettu vain yksittäisiä äkillisiä ahdaskulmaglaukoomatapauksia. Oireita ovat näöntarkkuuden äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, ja oireet ilmenevät tyypillisesti lääkehoidon aloittamista seuraavien tuntien tai viikkojen kuluessa. Hoitamattomana äkillinen ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijaisena hoitona on lääkehoidon lopettaminen mahdollisimman nopeasti. Jos silmänpainetta ei saada hallintaan, on ehkä harkittava

kiireellistä lääketieteellistä tai leikkaushoitoa. Äkillisen ahdaskulmaglaukooman mahdollinen riskitekijä on mm. aiemmin ilmennyt sulfonamidi- tai penisilliiniallergia (ks. kohta 4.8).

Apuaineet:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletti sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletti sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle hermistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna.

Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, CoAprovel-valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet: CoAprovel-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus voi lisääntyä käytettäessä samanaikaisesti muita verenpainelääkkeitä. Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi (annoksia *ad* 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia) on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, mukaan lukien kalsiuminestäjien ja beetasalpaajien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoito voi aiheuttaa volyymivajetta ja lisätä hypotension riskiä irbesartaanihoidon alussa tiatsididiureettien käytöstä riippumatta, ellei volyymivajetta ensin korjata (ks. kohta 4.4).

Aliskireenivalmisteet tai ACE:n estäjät: Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi todettu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Lisäksi tiatsidit vähentävät litiumin puhdistumaa munuaisissa, joten CoAprovel-valmisteen käyttöön voi liittyä litiumtoksisuuden riski.

Näin ollen litiumin ja CoAprovel-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Kaliumiin vaikuttavat lääkkeet: irbesartaanin kaliumia säästävä teho voi heikentää hydroklooritiatsidin kaliumdepleetiovaikutusta. Muiden lääkevalmisteiden, joihin liittyy kaliumhukkaa ja hypokalemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, ulostuslääkkeet, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyylipenisilliinatrium), voidaan olettaa kuitenkin vahvistavan hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin. Toisaalta muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolankorvikkeen tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien lääkevalmisteiden (esim. hepariinatrium) samanaikainen käyttö voi kuitenkin nostaa seerumin kaliumpitoisuutta. Seerumin kaliumpitoisuuden seurantaa suositellaan riskipotilailla (ks. kohta 4.4).

Lääkkeet, joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat: ajoittaista seerumin kaliumin seuraamista suositellaan silloin kun CoAprovel-hoidon kanssa samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita (esim. digitalisglykosideja, rytmihäiriölääkkeitä), joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä.

Kuten ACE:n estäjien kohdalla, angiotensiini II -reseptorin salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen, mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan, riskiä ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta, erityisesti potilailla, joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteensaannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seurantaa tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjoin hoidon aikana.

Repaglinidi: irbesartaani voi estää OATP1B1:n toimintaa. Eräässä kliinisessä tutkimuksessa ilmoitettiin, että irbesartaani suurensi repaglinidin (OATP1B1:n substraatti) C_{max} -arvoa 1,8-kertaisesti ja AUC-arvoa 1,3-kertaisesti, kun se annettiin 1 tunti ennen repaglinidia. Toisessa tutkimuksessa ei ilmoitettu oleellista farmakokineettistä yhteisvaikutusta, kun näitä kahta lääkettä annettiin samanaikaisesti. Diabeteslääkityksen kuten repaglinidin annosta on siis mahdollisesti muutettava (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymin vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti CYP2C9-isoentsyymin kautta metaboloituvan varfariinin kanssa. CYP2C9-entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

Lisätietoja hydroklooritiatsidin interaktioista: seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi aiheuttaa interaktion tiatsididiureettien kanssa:

Alkoholi: ortostaattinen hypotensio voi voimistua.

Diabeteslääkkeet (tablettimuotoiset ja insuliinit): diabeteslääkkeen annostusta saatetaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.4).

Kolestyramiini ja kolestipoliresiinit: anioninvaihtajahartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä. CoAprovel pitää ottaa vähintään tuntia ennen tai neljä tuntia näiden lääkevalmisteiden jälkeen.

Kortikosteroidit, ACTH: elektrolyyttidepleetio, etenkin hypokalemia, voi lisääntyä.

Digitalisglykosidit: hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa aiheuttava tiatsidi voi lisätä digitaliksen aiheuttamia sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.4).

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID): ei-steroidisten anti-inflammatoristen lääkkeiden anto voi joillakin potilailla vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja antihypertensiivistä vaikutusta.

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini): pressoriamiinien vaikutus voi vähetä, mutta ei siinä määrin, etteikö niitä voitaisi käyttää.

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini): nondepolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua hydroklooritiatsidin vaikutuksesta.

Kihtilääkkeet: kihtilääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan, koska hydroklooritiatsidi voi nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annostusta voidaan joutua lisäämään. Tiatsididiureetin samanaikainen käyttö voi lisätä allopuriiniyliherkkyysoireiden esiintyvyyttä.

Kalsiumsuolat: tiatsididiureetit voivat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta erittymisen vähetessä. Jos potilaalle on määrättävä kalsiumlisää tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoito), seerumin kalsiumpitoisuutta tulee seurata ja kalsiumin annostusta muuttaa sen mukaisesti.

Karbamatsepiini: karbamatsepiinin ja hydroklooritiatsidin samanaikaiseen käyttöön on yhdistetty oireisen hyponatremian riski. Näiden lääkeaineiden samanaikaisessa käytössä on seurattava elektrolyyttiarvoja. Mahdollisuuksien mukaan tulisi käyttää jonkin toisen lääkeaineryhmän diureettia.

Muut interaktiot: tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidien hyperglykeemistä vaikutusta. Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, beperideeni) voivat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötöosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahalaukun tyhjentymistä. Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä. Tiatsidit voivat vähentää sytostaattien munuaiserytystä (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti) ja vahvistaa niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat):

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpaineelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajalle toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi:

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Koska CoAprovel sisältää hydroklooritiatsidia, ei sitä suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Hoito tulee vaihtaa toiseen sopivaan hoitovaihtoehtoon ennen suunniteltua raskautta.

Imetys:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat):

Koska CoAprovel-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei CoAprovel-valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoja lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

Ei tiedetä, erittyvätkö irbesartaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet irbesartaanin tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suurten tiatsidiannosten aiheuttama voimakas diureesi voi estää maidontuotannon. CoAprovel-valmisteen käyttöä imetysaikana ei suositella. Jos CoAprovel-valmistetta käytetään imetysaikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä.

Hedelmällisyys:

Irbesartaani vaikutti hoidettujen rottien ja niiden jälkeläisten hedelmällisyyteen vasta annoksilla, jotka aiheuttivat parentaalisen toksisuuden ensimmäiset merkit (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella CoAprovel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että verenpainelääkitys voi aiheuttaa ajoittaista huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmiste:

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 898 hypertensiopotilasta sai irbesartaania ja hydroklooritiatsidia erisuuruisina annoksina (vaihteluväli: 37,5 mg/6,25 mg–300 mg/25 mg), esiintyi 29,5 %:lla potilaista haittavaikutuksia. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat heitehuimaus (5,6 %), väsymys (4,9 %), pahoinvointi tai oksentelu (1,8 %) ja epänormaali virtsaaminen (1,4 %). Lisäksi tutkimuksissa havaittiin yleisinä veren ureatypen (BUN) (2,3 %), kreatiinikinaasiarvon (1,7 %) ja kreatiniiniarvon (1,1 %) nousua.

Taulukossa 1 esitetään spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia ja niitä haittavaikutuksia, joita havaittiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$ – $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Lumekontrolloitujen tutkimusten haittavaikutukset ja spontaanit raportit

<i>Tutkimukset:</i>	<i>Yleiset:</i>	veren ureatyyppi-, kreatiniini- ja kreatiinikinaasiarvon nousu
	<i>Melko harvinaiset:</i>	seerumin kalium- ja natriumarvon lasku
<i>Sydän:</i>	<i>Melko harvinaiset:</i>	pyörtyminen, hypotensio, takykardia, turvotus
<i>Hermosto:</i>	<i>Yleiset:</i>	huimaus
	<i>Melko harvinaiset:</i>	asentohuimaus
	<i>Tuntematon:</i>	päänsärky
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>	<i>Tuntematon:</i>	korvien soiminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	<i>Tuntematon:</i>	yskä
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	<i>Yleiset:</i>	pahoinvointi/oksentelu
	<i>Melko harvinaiset:</i>	ripuli
	<i>Tuntematon:</i>	dyspepsia, makuhäiriöt
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	<i>Yleiset:</i>	virtsaamishäiriöt
	<i>Tuntematon:</i>	munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta yksittäisillä riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	<i>Melko harvinaiset:</i>	raajojen turvotus
	<i>Tuntematon:</i>	nivelkipu, lihaskipu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	<i>Tuntematon:</i>	hyperkalemia
<i>Verisuonisto:</i>	<i>Melko harvinaiset:</i>	punoitus (flushing)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	<i>Yleiset:</i>	väsymys
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	<i>Tuntematon:</i>	harvoja tapauksia yliherkkyysoireita, kuten angioedeemaa, ihottumaa, nokkosihottumaa
<i>Maksa ja sappi:</i>	<i>Melko harvinaiset</i>	keltaisuus
	<i>Tuntematon:</i>	maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	Melko harvinaiset:	sukupuolitoimintojen häiriöt, libidon muutokset
-----------------------------------	--------------------	---

Lisätietoa kummastakin komponentista: edellä lueteltujen yhdistelmävalmisteen käyttöön liittyneiden haittavaikutusten lisäksi CoAprovel-hoitoon voi liittyä myös muita haittavaikutuksia, joita on aikaisemmin todettu jommallakummalla komponentilla yksinään. Alla olevissa taulukoissa 2 ja 3 esitetään haittavaikutuksia, joita on raportoitu jommallakummalla komponentilla yksinään.

Taulukko 2: Pelkän irbesartaanin käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia		
<i>Veri ja imukudos:</i>	Tuntematon:	anemia, trombosytopenia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Melko harvinaiset:	rintakipu
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	Tuntematon:	anafylaktinen reaktio mukaan lukien anafylaktinen sokki
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	Tuntematon:	hypoglykemia
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Harvinaiset	suoliston angioedeema

Taulukko 3: Pelkän hydroklooritiatsidin käytön aikana on todettu seuraavia haittavaikutuksia		
<i>Tutkimukset:</i>	Tuntematon:	elektrolyytitasapainon häiriöt (myös hypokalemia ja hyponatremia, ks. kohta 4.4), hyperurikemia, glukosuria, hyperglykemia, kolesterolin ja triglyseridiarvojen nousu
<i>Sydän:</i>	Tuntematon:	sydämen rytmihäiriöt
<i>Veri ja imukudos:</i>	Tuntematon:	aplastinen anemia, luuydinlama, neutropenia/agranulosytoosi, hemolyytinen anemia, leukopenia, trombosytopenia
<i>Hermosto:</i>	Tuntematon:	kiertohuimaus, parestesia, pyöräily, levottomuus
<i>Silmät:</i>	Tuntematon:	ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisen näkeminen (ksantopsia), äkillinen likitaitoisuus ja sekundaarinen äkillinen ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina:</i>	Hyvin harvainen:	akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon:	hengitysvaikeudet (myös pneumoniitti ja keuhkopöhi)
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Tuntematon:	haimatulehdus, anoreksia, ripuli, ummetus, mahaärsytys, sylkirauhastulehdus, ruokahaluttomuus
<i>Munaiset ja virtsatie:</i>	Tuntematon:	interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriöt
<i>Iho ja ihonalainen kudos:</i>	Tuntematon:	anafylaktiset reaktiot, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, nekrotisoiva verisuonitulehdus (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti), ihon <i>lupus erythematosuksen</i> kaltaiset ihoreaktiot, ihon <i>lupus erythematosuksen</i> uudelleenaktivoituminen, valoherkkyyssreaktiot, ihottuma, nokkosihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Tuntematon:	heikkous, lihasspasmit
<i>Verisuonisto:</i>	Tuntematon:	asentohypotensio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Tuntematon:	kuume
<i>Maksa ja sappi:</i>	Tuntematon:	keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	Tuntematon:	masennus, unihäiriöt
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja</i>	Tuntematon:	ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Hydroklooritiatsidin annoksesta riippuvat haittatapahtumat (erityisesti elektrolyytitasapainon häiriöt) voivat lisääntyä, kun hydroklooritiatsidin annosta nostetaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Spesifistä informaatiota CoAprovel-yliannostuksen hoidosta ei ole. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Hoito riippuu lääkkeen nauttimisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa lääkehiilellä. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia tulee seurata säännöllisesti. Jos ilmaantuu hypotensiota, potilas tulee asettaa makuuasentoon ja antaa nopeasti suola- ja nestekorvaushoito.

Irbesartaaniyliannoksen todennäköisimpiä oireita voidaan odottaa olevan hypotensio ja takykardia; myös bradykardiaa saattaa esiintyä.

Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyy elektrolyyttivaje (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja kuivuminen voimakkaan diureesin seurauksena. Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettävien digitalisglykosidien tai eräiden rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä sydämen rytmihäiriöitä.

Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -reseptorin salpaajat, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C09DA04.

Vaikutusmekanismi

CoAprovel on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, irbesartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään.

Irbesartaani on tehokas, suun kautta annettuna aktiivinen ja selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (AT₁-alatyypin) salpaaja. Se todennäköisesti estää angiotensiini II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta.

Angiotensiini II (AT₁) -reseptoreiden selektiivinen salpaus nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini II -tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla potilaille, joilla ei ole

elektrolyyttihäiriöriskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), entsyymiä, joka tuottaa angiotensiini II:ta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse toimiakseen metabolista aktivaatiota.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismia ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien takaisinimeytymiseen munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasmavolyymiä, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin erittymistä ja lisää sitä kautta virtsan kaliumin ja bikarbonaatin hukkaa ja alentaa seerumin kaliumia. Irbesartaanin samanaikainen käyttö pyrkii estämään diureettien aiheuttamaa kaliuminhukkaa ilmeisesti salpaamalla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa 2 tunnin kuluessa ja huippuvaikutus saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua ja vaikutus kestää noin 6–12 tuntia.

Yhdistelmähoito hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin hoitoannoksilla laskee verenpainetta additiivisesti annoksen mukaan. Kun kerran päivässä annettavaan 300 mg:n irbesartaaniannokseen lisätään 12,5 mg hydroklooritiatsidia potilaille, joilla verenpaine ei ollut riittävän tehokkaasti hallinnassa pelkällä 300 mg:lla irbesartaania, plasebo-korjatun diastolisen verenpaineen lasku lisääntyi vähintään (24 h annostuksen jälkeen) 6,1 mmHg. Annettaessa 300 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmää plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen paine laski kaiken kaikkiaan jopa 13,6/11,5 mmHg.

Pienellä potilasmäärällä (7 potilasta tutkituista 22 potilaasta) saadun kliinisen tutkimustuloksen mukaan yhdistelmävalmisteen annoksen nostaminen 300 mg:aan irbesartaania / 25 mg:aan hydroklooritiatsidia voi laskea verenpainetta niillä potilailla, jotka eivät saa riittävää vastetta 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältävällä valmisteella. Näillä potilailla inkrementaalinen verenpainetta laskeva vaikutus havaittiin 13,3 mmHg systolisen verenpaineen laskuna ja 8,3 mmHg diastolisen verenpaineen laskuna.

Annettaessa 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä plasebolla korjattu systolinen/diastolinen paine aleni keskimäärin vähintään 12,9/6,9 mmHg (24 h annostuksen jälkeen) potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea hypertensio. Huippuvaikutukset ilmaantuivat 3–6 tunnin kuluttua. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan 150 mg:n irbesartaanin ja 12,5 mg:n hydroklooritiatsidin yhdistelmä kerran päivässä annettuna sai aikaan jatkuvan verenpaineen laskun 24 tunniksi. Keskimääräinen 24 tunnin plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen verenpaineen lasku oli 15,8/10,0 mmHg. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan CoAprovel 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 100 %. Vastaanotoilla mansetilla suoritetuissa mittauksissa CoAprovel 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 68 % ja CoAprovel 300 mg/12,5 mg -valmisteen 76 %. Näissä 24 tunnin vaikutuksissa ei havaittu liian voimakasta maksimaalista verenpaineen laskua ja nämä vaikutukset olivat koko kerta-annostelujakson ajan turvallisen ja tehokkaan verenpaineen laskun mukaiset.

Ellei 25 mg hydroklooritiatsidia yksinään alentanut verenpainetta riittävästi, irbesartaanin lisääminen voimisti plasebolla vähennettyä systolisen/diastolisen keskimääräistä alenemaa 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa ensimmäisen annoksen jälkeen ja merkittävästi 1–2 viikon kuluessa ja maksimivaikutus saavutetaan 6–8 viikon kuluttua. Pitkäaikaisissa seurantatutkimuksissa irbesartaanin/hydroklooritiatsidin vaikutus säilyi yli vuoden ajan. Vaikka CoAprovel-valmisteella ei ole erityisesti tutkittu rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutusta morbiditeettiin ja mortaliteettiin ei ole tutkittu. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikaiskäyttö vähentää kardiovaskulaarista mortaliteettia ja morbiditeettia.

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuta CoAprovel-valmisteen vasteeseen. Mustaihoisten potilaiden hoitovaste on huomattavasti heikompi pelkkää irbesartaania annettaessa, samoin kuin muitakin reniini-

angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita käytettäessä. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen (esim. 12,5 mg päivässä) kanssa, mustaihoisilla antihypertensiivinen vaste on lähes sama kuin valkoihoisilla.

Kliininen teho ja turvallisuus

CoAprovel-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaikean hypertension (istuen mitattu diastolinen verenpaine ≥ 110 mmHg) ensimmäisenä hoitona 8 viikon satunnaistetussa, vaikuttavalla lääkkeellä kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 697 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko irbesartaania/hydroklooritiatsidia (150 mg/12,5 mg) tai pelkkää irbesartaania (150 mg) saavaan ryhmään, ja viikon kuluttua kaikkien potilaiden annostusta suurennettiin systemaattisesti (ennen kuin vastetta pienempään annostukseen oli arvioitu), irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä tasolle 300 mg/25 mg ja irbesartaaniryhmässä 300 mg:aan.

Tutkimukseen otetuista potilaista 58 % oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 52,5 vuotta, ja 65 vuotta täyttäneitä oli 13 % ja 75 vuotta täyttäneitä vain 2 %. Potilaista 12 prosentilla oli diabetes, 34 prosentilla oli hyperlipidemia, ja yleisin kardiovaskulaarisairaus oli stabiili angina pectoris, joka oli todettu 3,5 prosentilla potilaista.

Tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata niiden potilaiden osuutta, joiden istuen mitattu diastolinen verenpaine (SeDBP) oli saatu hallintaan (SeDBP < 90 mmHg) viidennellä hoitoviikolla. SeDBP-arvon < 90 mmHg (alhaisimman pitoisuuden aikana mitattu nk. trough-arvo) saavutti 47,2 % yhdistelmähoitoa saaneista ja 33,2 % pelkkää irbesartaania saaneista potilaista ($p = 0,0005$). Verenpaineen lähtöarvo oli kummassakin hoitoryhmässä noin 172/113 mmHg (keskiarvo), ja viiden viikon kuluttua istuen mitattu verenpaine (SeSBP/SeDBP) oli laskenut irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä 30,8/24,0 mmHg ja irbesartaaniryhmässä 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Haittavaikutukset ja niiden ilmaantuvuus olivat yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla samanlaisia kuin monoterapiaa saaneilla. Kummassakaan hoitoryhmässä ei esiintynyt yhtään pyörtymistapausta 8 viikon hoitajakson aikana. Yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä raportoitiin haittavaikutuksena hypotensiota 0,6 prosentilla ja monoterapiaa saaneessa ryhmässä 0 prosentilla potilaista, ja huimausta raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 2,8 prosentilla ja monoterapiaryhmässä 3,1 prosentilla potilaista.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että

krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä:

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten ($\sim 25\,000$ mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella ($\sim 100\,000$ mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin samanaikaisella annolla ei ole vaikutusta kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

Imeytyminen

Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi ovat oraalisesti tehokkaita aineita eivätkä vaadi biotransformaatiota aktivoituakseen. CoAprovelin oraalian annon jälkeen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on irbesartaanilla 60–80 % ja hydroklooritiatsidilla 50–80 %. Ruoka ei vaikuta CoAprovelin biologiseen hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa irbesartaanin oraalian annon jälkeen ja 1–2,5 tunnissa hydroklooritiatsidin annon jälkeen.

Jakutuminen

Irbesartaani sitoutuu plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Irbesartaanin jakautumistilavuus on 53–93 litraa. Hydroklooritiatsidi sitoutuu plasman proteiineihin 68 %, ja sen jakautumistilavuus on 0,83–1,14 l/kg.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10–600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg; tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Kokonaispuhdistuma on 157–176 ml/min, ja maksan puhdistuma on 3,0–3,5 ml/min. Irbesartaanin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 11–15 tuntia. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani ($< 20\%$) kertyy rajoitetusti plasmaan toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisajassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC- ja $C_{\max}$ -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18–40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen. Hydroklooritiatsidin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 5–15 tuntia.

Biotransformaatio

¹⁴C-merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80–85 % kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6 %). *In vitro* -tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymien CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

Eliminaatio

Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ¹⁴C-merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20 % erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu vaan eliminoituu nopeasti munuaisten kautta. Vähintään 61 % suun kautta annetusta annoksesta eliminoituu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan mutta ei veri-aivoestettä, ja se erittyy äidinmaitoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminta- ja hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisajan ilmoitettiin kohonneen 21 tuntiin.

Maksan vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa. Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän potentiaalista toksisuutta oraalisen annon jälkeen arvioitiin rotilla ja makakeilla suoritetuissa 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa. Toksikologisilla löydöksillä ei havaittu olevan merkitystä terapeuttiseen käyttöön ihmisillä. Seuraavia muutoksia, joita havaittiin irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saavilla rotilla ja makakeilla annoksilla 10/10 ja 90/90 mg/kg/vrk, todettiin esiintyneen myös toisella näistä kahdesta lääkkeestä yksinään ja/tai aiheutuneen verenpaineen laskusta (merkittäviä toksikologisia interaktioita ei havaittu):

- munuaismuutokset, lievä seerumin urean ja kreatiniinin nousu ja jukstaglomerulaaristen solujen hyperplasia/hypertrofia. Nämä ovat suoria seurauksia irbesartaanin interaktioista reniini-angiotensiinijärjestelmän kanssa.
- lieviä punasoluparametrien laskuja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti)
- mahan limakalvon värimuutoksia, haavoja ja mahan limakalvon fokaalista nekroosia havaittiin muutamilla rotilla 6 kuukauden toksisuustutkimuksissa, joissa irbesartaaniannos oli 90 mg/kg/vrk, hydroklooritiatsidiannos 90 mg/kg/vrk ja irbesartaani/hydroklooritiatsidiannos 10/10 mg/kg/vrk. Näitä leesioita ei havaittu makakeilla.
- seerumin kaliumin hydroklooritiatsidista johtuva lasku ja sen osittainen estyminen, kun hydroklooritiatsidi annettiin yhdessä irbesartaanin kanssa.

Suurin osa yllä mainituista vaikutuksista näyttää johtuvan irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta (estää angiotensiini II:n inhiboivan vaikutuksen reniinin vapautumiseen ja stimuloi samalla reniiniä tuottavia soluja) ja esiintyvän myös ACE:n estäjillä. Näillä löydöksillä ei näytä olevan merkitystä käytettäessä irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää terapeuttisina annoksina ihmisillä.

Teratogeenisiä vaikutuksia ei tavattu rotilla, jotka saivat irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää emolle toksisina annoksina. Irbesartaanin/hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutuksia fertilitettiin ei ole tutkittu eläinkokeissa, koska ei ole viitteitä eläinten tai ihmisten fertilitettiin kohdistuvasta haittavaikutuksesta irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla yksinään. Toinen

angiotensiini II -reseptorin salpaaja vaikutti kuitenkin eläinkokeissa fertilititeettiparametreihin yksinään annettuna. Näitä vaikutuksia havaittiin myös tämän muun angiotensiini II -reseptorin salpaajan alhaisilla annoksilla, kun se annettiin hydroklooritiatsidikombinaationa.

Osoitusta irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta ei ollut. Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin karsinogeenisuutta yhdistelmänä ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Irbesartaani

Irbesartaanin epänormaalista systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (≥ 250 mg/kg/vrk rotilla ja ≥ 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punasoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset (≥ 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ≥ 90 mg/kg/vrk, makakeilla ≥ 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta. Käytettäessä irbesartaania ihmisillä terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä.

Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Edes sellaiset suun kautta annetut annokset, jotka aiheuttivat jonkinasteista parentaalista toksisuutta (50–650 mg/kg/vrk), myös kuolleisuutta suurimmalla annoksella, eivät vaikuttaneet naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn merkitsevästi. Merkitsevää vaikutusta keltarauhasten, implantoituneiden sikiöiden tai elävien sikiöiden lukumäärään ei todettu. Irbesartaani ei vaikuttanut jälkeläisten eloonjäämiseen, kehitykseen eikä lisääntymiseen. Radioaktiivisesti merkittyä irbesartaania todettiin eläintutkimuksissa rotan ja kaniinin sikiöissä. Irbesartaani erittyy imettävien rottien maitoon.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaniineilla havaittiin keskenmenoa tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta, mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kaniinilla.

Hydroklooritiatsidi

Genotoksisista tai karsinogeenisista vaikutuksista on kiistanalaista näyttö, joka on havaittu eräissä kokeellisissa malleissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Vesipitoinen kolloidinen piidioksidi
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Punainen ja keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kotelo, jossa on 14 tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kotelo, jossa on 28 tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kotelo, jossa on 56 tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kotelo, jossa on 98 tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kotelo, jossa on 56 x 1 tablettia yksittäispakatuissa PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/98/086/001-003

EU/1/98/086/007

EU/1/98/086/009

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. lokakuuta 1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. lokakuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 65,8 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Persikanvärinen, kaksoiskupera, soikeanmuotoinen, jossa on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2776.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Tämä kiinteä annoskombinaatio on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä irbesartaanilla tai pelkällä hydroklooritiatsidilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

CoAprovel voidaan ottaa kerran päivässä ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Annoksen titraamista yksittäisillä aineilla (irbesartaani ja hydroklooritiatsidi) voidaan suositella.

Kun on kliinisesti tarkoituksenmukaista, suoraa muuttamista monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä hydroklooritiatsidilla tai pelkällä 150 mg:n irbesartaaniannoksella.
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 300 mg:n irbesartaaniannoksella tai CoAprovel 150 mg/12,5 mg -valmisteella.
- CoAprovel 300 mg/25 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa CoAprovel 300 mg/12,5 mg -valmisteella.

Annoksia yli 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä ei suositella.

Tarvittaessa CoAprovel voidaan antaa muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Hydroklooritiatsidikomponentin vuoksi CoAprovel-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Loopdiureetit ovat tässä suhteessa tiatsideja parempia. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaisten kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

CoAprovel ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. CoAprovelin annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

CoAprovel-valmisteen annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iäkkäille.

Pediatriset potilaat

CoAprovel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu, joten valmisteen käyttöä näille ikäryhmille ei suositella. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille sulfonamideille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos)
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappiteiden tukkeutumisesta aiheutuva maksakirroosi ja kolestaasi
- CoAprovel-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypotensio – volyymin vaje: CoAprovel-hoitoon on harvoin liittynyt oireista hypotensiota hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole muita hypotension riskitekijöitä. Oireista hypotensiota voi ilmetä potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen CoAprovel-hoidon aloittamista.

Munuaisvaltimoahtauma – renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja joita hoidetaan ACE:n estäjillä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajilla. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu CoAprovel-hoidon yhteydessä, samanlaista vaikutusta voidaan olettaa esiintyvän.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappotason säännöllistä seurantaa. CoAprovelin käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla. CoAprovel-valmistetta ei tule käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Tiatsididiureettiin liittyvää atotemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min. Tätä

kiinteää annoskombinaatiota voidaan antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min, mutta < 60 ml/min).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto: On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Maksan vajaatoiminta: tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai progressiivinen maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt voivat aiheuttaa maksakooman. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden CoAprovel-hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästennoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi CoAprovel-valmisteen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset: tiatsidihoito voi heikentää glukoosinsietoa. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana. Irbesartaani saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa etenkin potilaille, joilla on diabetes. Jos potilas käyttää insuliinia tai diabeteslääkkeitä, on harkittava asianmukaista veren glukoosipitoisuuden seurantaa. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annosta on mahdollisesti muutettava tarvittaessa (ks. kohta 4.5).

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousu on liitetty tiatsididiureettihoitoon, mutta CoAprovel-valmisteessa olevan 12,5 mg:n annoksen on ilmoitettu vaikuttavan niihin vain vähän tai ei lainkaan. Joillakin potilailla voi esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt: seerumin elektrolyytit tulee määrittää tietyin väliajoin kuten kaikilla diureetteja saavilla potilailla.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemiaa, hyponatremiaa ja hypokloreemista alkaloosia). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai kouristukset, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja gastrointestinaalihäiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu.

Vaikka hypokalemia voi kehittyä tiatsididiureettien käytön yhteydessä, irbesartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureetin aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi tai voimakas diureesi tai jotka eivät ole saaneet suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai saavat samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa. Toisaalta CoAprovel-valmisteen irbesartaanikomponentin vaikutuksesta saattaa esiintyä hyperkalemiaa, erityisesti munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminnan ja diabetes mellituksen yhteydessä. Riskipotilaiden seerumin kaliumia tulee seurata riittävästi. Samanaikaisesti CoAprovel-hoidon kanssa kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita tulee käyttää varovaisuutta noudattaen (ks. kohta 4.5).

Ei ole viitteitä siitä, että irbesartaani vähentäisi tai estäisi diureetin aiheuttamaa hyponatremiaa.

Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidi voi vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumin nousua ilman tiedossa olevia kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Selvä hyperkalsemia voi viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidilääkitys tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

Suoliston angioedeema: Suoliston angioedemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II-reseptorin antagonisteilla mukaan lukien CoAprovel (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II-reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, CoAprovel-valmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Litium: CoAprovel-valmisteen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dopingtesti: tämän lääkevalmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen analyysituloksen.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE:n estäjähoitoon tai angiotensiini II-reseptorin salpaajahoitoon liittynyt akuuttia hypotensiota, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.5). Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Yliherkkyysoireet hydroklooritiatsidille ovat keskimääräistä yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergia tai keuhkoastma.

LED-taudin pahenemisvaiheita tai aktivoitumista on ilmoitettu tiatsididiureettien käytön yhteydessä. Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on raportoitu herkistymistä auringonvalolle (ks. kohta 4.8). Hoito suositellaan lopetettavan, jos reaktioita auringonvalolle herkistymisestä esiintyy. Jos diureetin käyttöä pidetään edelleen välttämättömänä, altistuvat ihoalueet suositellaan suojattavan auringonvalolta tai keinotekoiselta UVA-säteilyltä.

Raskaus: Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääke (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Suonikalvon effuusio, äkillinen likitaitoisuus ja sekundaarinen äkillinen ahdaskulmaglaukooma: Sulfonamidilääkkeet tai sulfonamidijohdokset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusioon ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevää likitaitoisuuteen ja äkilliseen ahdaskulmaglaukoomaan. Vaikka hydroklooritiatsidi on sulfonamidi, sen käytön yhteydessä on toistaiseksi ilmoitettu vain yksittäisiä äkillisiä ahdaskulmaglaukoomatapauksia. Oireita ovat näöntarkkuuden äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, ja oireet ilmenevät tyypillisesti lääkehoidon aloittamista seuraavien tuntien tai viikkojen kuluessa. Hoitamattomana äkillinen ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijaisena hoitona on lääkehoidon lopettaminen mahdollisimman nopeasti. Jos silmänpainetta ei saada hallintaan, on ehkä harkittava kiireellistä lääketieteellistä tai leikkaushoitoa. Äkillisen ahdaskulmaglaukooman mahdollinen riskitekijä on mm. aiemmin ilmennyt sulfonamidi- tai penisilliiniallergia (ks. kohta 4.8).

Apuaineet:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletti sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletti sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ei-melanoomatyypin ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypin ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypin ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypin ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypin ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna.

Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, CoAprovel-valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet: CoAprovel-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus voi lisääntyä käytettäessä samanaikaisesti muita verenpainelääkkeitä. Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi (annoksia *ad* 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia) on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, mukaan lukien kalsiuminestäjien ja beetasalpaajien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja lisätä hypotension riskiä irbesartaanihoidon alussa tiatsididiureettien käytöstä riippumatta, ellei volyymivajetta ensin korjata (ks. kohta 4.4).

Aliskireenivalmisteet tai ACE:n estäjät: Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi todettu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Lisäksi tiatsidit vähentävät litiumin puhdistumaa munuaisissa, joten CoAprovel-valmisteen käyttöön voi liittyä litiumtoksisuuden riski. Näin ollen litiumin ja CoAprovel-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Kaliumiin vaikuttavat lääkkeet: irbesartaanin kaliumia säästävä teho voi heikentää hydroklooritiatsidin kaliumdepleetiovaikutusta. Muiden lääkevalmisteiden, joihin liittyy kaliumhukkaa ja hypokalemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, ulostuslääkkeet, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyyliipenisilliininatium), voidaan olettaa kuitenkin vahvistavan hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin. Toisaalta muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolankorvikkeen tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien lääkevalmisteiden (esim. hepariininatium) samanaikainen käyttö voi kuitenkin nostaa seerumin kaliumpitoisuutta. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan riskipotilailla (ks. kohta 4.4).

Lääkkeet, joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat: ajoittaista seerumin kaliumin seuraamista suositellaan silloin kun CoAprovel-hoidon kanssa samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita (esim. digitalisglykosideja, rytmihäiriölääkkeitä), joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä.

Kuten ACE:n estäjien kohdalla, angiotensiini II -reseptorin salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen, mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan, riskiä ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta, erityisesti potilailla, joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteensaannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjain hoidon aikana.

Repaglinidi: irbesartaani voi estää OATP1B1:n toimintaa. Eräessä kliinisessä tutkimuksessa ilmoitettiin, että irbesartaani suurensi repaglinidin (OATP1B1:n substraatti) C_{max} -arvoa 1,8-kertaisesti ja AUC-arvoa 1,3-kertaisesti, kun se annettiin 1 tunti ennen repaglinidia. Toisessa tutkimuksessa ei ilmoitettu oleellista farmakokineettistä yhteisvaikutusta, kun näitä kahta lääkettä annettiin samanaikaisesti. Diabeteslääkityksen kuten repaglinidin annosta on siis mahdollisesti muutettava (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymin vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti CYP2C9-isoentsyymin kautta metaboloituvan varfariinin kanssa. CYP2C9-entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

Lisätietoja hydroklooritiatsidin interaktioista: seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi aiheuttaa interaktion tiatsididiureettien kanssa:

Alkoholi: ortostaattinen hypotensio voi voimistua.

Diabeteslääkkeet (tablettimuotoiset ja insuliinit): diabeteslääkkeen annostusta saatetaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.4).

Kolestyramiini ja kolestipoliresiinit: anioninvaihtajahartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä. CoAprovel pitää ottaa vähintään tuntia ennen tai neljä tuntia näiden lääkevalmisteiden jälkeen.

Kortikosteroidit, ACTH: elektrolyyttidepleetio, etenkin hypokalemia, voi lisääntyä.

Digitalisglykosidit: hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa aiheuttava tiatsidi voi lisätä digitaalisen aiheuttamia sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.4).

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID): ei-steroidisten anti-inflammatoristen lääkkeiden anto voi joillakin potilailla vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja antihypertensiivistä vaikutusta.

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini): pressoriamiinien vaikutus voi vähetä, mutta ei siinä määrin, etteikö niitä voitaisi käyttää.

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini): nondepolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua hydroklooritiatsidin vaikutuksesta.

Kihtilääkkeet: kihtilääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan, koska hydroklooritiatsidi voi nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annostusta voidaan joutua lisäämään. Tiatsididiureetin samanaikainen käyttö voi lisätä allopuriiniyliherkkyyksireaktioiden esiintyvyyttä.

Kalsiumsuolat: tiatsididiureetit voivat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta erittymisen vähetessä. Jos potilaalle on määrättävä kalsiumlisää tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoito), seerumin kalsiumpitoisuutta tulee seurata ja kalsiumin annostusta muuttaa sen mukaisesti.

Karbamatsepiini: karbamatsepiinin ja hydroklooritiatsidin samanaikaiseen käyttöön on yhdistetty oireisen hyponatremian riski. Näiden lääkeaineiden samanaikaisessa käytössä on seurattava elektrolyytitarvoja. Mahdollisuuksien mukaan tulisi käyttää jonkin toisen lääkeaineryhmän diureettia.

Muut interaktiot: tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidien hyperglykeemistä vaikutusta. Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, beperideeni) voivat lisätä tiatsidityypisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahalaukun tyhjentymistä. Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutuksien riskiä. Tiatsidit voivat vähentää sytostaattien munuaiserytystä (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti) ja vahvistaa niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat):

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääky.

Altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajalle toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi:

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Koska CoAprovel sisältää hydroklooritiatsidia, ei sitä suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Hoito tulee vaihtaa toiseen sopivaan hoitovaihtoehtoon ennen suunniteltua raskautta.

Imetys:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat):

Koska CoAprovel-valmisteiden käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei CoAprovel-valmisteiden käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoja lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

Ei tiedetä, erittyvätkö irbesartaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet irbesartaanin tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suurten tiatsidiannosten aiheuttama voimakas diureesi voi estää maidontuotannon. CoAprovel-valmisteiden käyttöä imetysaikana ei suositella. Jos CoAprovel-valmistetta käytetään imetysaikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä.

Hedelmällisyys:

Irbesartaani vaikutti hoidettujen rottien ja niiden jälkeläisten hedelmällisyyteen vasta annoksilla, jotka aiheuttivat parentaalisuuden ensimmäiset merkit (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella CoAprovel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että verenpainelääkitys voi aiheuttaa ajoittaista huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmiste:

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 898 hypertensiopotilasta sai irbesartaania ja hydroklooritiatsidia erisuuruksina annoksina (vaihteluväli: 37,5 mg/6,25 mg–300 mg/25 mg), esiintyi 29,5 %:lla potilaista haittavaikutuksia. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat heitehuimaus (5,6 %), väsymys (4,9 %), pahoinvointi tai oksentelu (1,8 %) ja epänormaali virtsaaminen (1,4 %). Lisäksi tutkimuksissa havaittiin yleisinä veren ureatypen (BUN) (2,3 %), kreatiinikinaasiarvon (1,7 %) ja kreatiniiniarvon (1,1 %) nousua.

Taulukossa 1 esitetään spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia ja niitä haittavaikutuksia, joita havaittiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$ – $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Lumekontrolloitujen tutkimusten haittavaikutukset ja spontaanit raportit

<i>Tutkimukset:</i>	Yleiset:	veren ureatyyppi-, kreatiniini- ja kreatiinikinaasiarvon nousu
	Melko harvinaiset:	seerumin kalium- ja natriumarvon lasku
<i>Sydän:</i>	Melko harvinaiset:	pyörtyminen, hypotensio, takykardia, turvotus
<i>Hermosto:</i>	Yleiset:	huimaus
	Melko harvinaiset:	asento- ja huimaus
	Tuntematon:	päänsärky
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>	Tuntematon:	korvien soiminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	Tuntematon:	yskä
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Yleiset:	pahoinvointi/oksentelu
	Melko harvinaiset:	ripuli
	Tuntematon:	dyspepsia, makuhäiriöt
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	Yleiset:	virtsaamishäiriöt
	Tuntematon:	munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta yksittäisillä riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Melko harvinaiset:	raajojen turvotus
	Tuntematon:	nivelkipu, lihaskipu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	Tuntematon:	hyperkalemia
<i>Verisuonisto:</i>	Melko harvinaiset:	punoitus (flushing)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Yleiset:	väsymys
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	Tuntematon:	harvoja tapauksia yliherkkyysoireita, kuten angioedeemaa, ihottumaa, nokkosihottumaa
<i>Maksa ja sappi:</i>	Melko harvinaiset	keltaisuus
	Tuntematon:	maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	Melko harvinaiset:	sukupuolitoimintojen häiriöt, libidon muutokset

Lisätietoa kummastakin komponentista: edellä lueteltujen yhdistelmävalmisteen käyttöön liittyneiden haittavaikutusten lisäksi CoAprovel-hoitoon voi liittyä myös muita haittavaikutuksia, joita on

aikaisemmin todettu jommallakummalla komponentilla yksinään. Alla olevissa taulukoissa 2 ja 3 esitetään haittavaikutuksia, joita on raportoitu jommallakummalla komponentilla yksinään.

Taulukko 2: Pelkän irbesartaanin käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia		
<i>Veri ja imukudos:</i>	Tuntematon:	anemia, trombosytopenia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Melko harvinaiset:	rintakipu
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	Tuntematon:	anafylaktinen reaktio mukaan lukien anafylaktinen sokki
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	Tuntematon:	hypoglykemia
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Harvinaiset	suoliston angioedeema
Taulukko 3: Pelkän hydroklooritiatsidin käytön aikana on todettu seuraavia haittavaikutuksia		
<i>Tutkimukset:</i>	Tuntematon:	elektrolyyttitasapainon häiriöt (myös hypokalemia ja hyponatremia, ks. kohta 4.4), hyperurikemia, glukosuria, hyperglykemia, kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousu
<i>Sydän:</i>	Tuntematon:	sydämen rytmihäiriöt
<i>Veri ja imukudos:</i>	Tuntematon:	aplastinen anemia, luuydinlama, neutropenia/agranulosytoosi, hemolyytinen anemia, leukopenia, trombosytopenia
<i>Hermosto:</i>	Tuntematon:	kiertohuimaus, parestesia, pyöritys, levottomuus
<i>Silmät:</i>	Tuntematon:	ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisena näkeminen (ksantopsia), äkillinen likitaitoisuus ja sekundaarinen äkillinen ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	Hyvin harvinainen:	akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon:	hengitysvaikeudet (myös pneumoniitti ja keuhkopöhö)
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Tuntematon:	haimatulehdus, anoreksia, ripuli, ummetus, mahaäritys, sylkirauhastulehdus, ruokahaluttomuus
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	Tuntematon:	interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriöt
<i>Iho ja ihonalainen kudos:</i>	Tuntematon:	anafylaktiset reaktiot, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, nekrotisoiva verisuonitulehdus (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti), ihon <i>lupus erythematosuksen</i> kaltaiset iho-reaktiot, ihon <i>lupus erythematosuksen</i> uudelleenaktivoituminen, valoherkkyysoireet, ihottuma, nokkosihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Tuntematon:	heikkous, lihasspasmit
<i>Verisuonisto:</i>	Tuntematon:	asentohypotensio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Tuntematon:	kuume
<i>Maksa ja sappi:</i>	Tuntematon:	keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	Tuntematon:	masennus, unihäiriöt
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyyppit)</i>	Tuntematon:	ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Hydroklooritiatsidin annoksesta riippuvat haittatapahtumat (erityisesti elektrolyytitasapainon häiriöt) voivat lisääntyä, kun hydroklooritiatsidin annosta nostetaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Spesifistä informaatiota CoAprovel-yliannostuksen hoidosta ei ole. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Hoito riippuu lääkkeen nauttimisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa lääkehiilellä. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia tulee seurata säännöllisesti. Jos ilmaantuu hypotensiota, potilas tulee asettaa makuuasentoon ja antaa nopeasti suola- ja nestekorvaushoito.

Irbesartaaniyliannoksen todennäköisimpiä oireita voidaan odottaa olevan hypotensio ja takykardia; myös bradykardiaa saattaa esiintyä.

Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyy elektrolyyttivaje (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja kuivuminen voimakkaan diureesin seurauksena. Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettävien digitalisglykosidien tai eräiden rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä sydämen rytmihäiriöitä.

Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -reseptorin salpaajat, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C09DA04.

Vaikutusmekanismi

CoAprovel on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, irbesartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään.

Irbesartaani on tehokas, suun kautta annettuna aktiivinen ja selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (AT₁-alatyypin) salpaaja. Se todennäköisesti estää angiotensiini II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta.

Angiotensiini II (AT₁) -reseptoreiden selektiivinen salpaus nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini II -tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla potilaille, joilla ei ole elektrolyytihäiriöriskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), entsyymiä, joka tuottaa angiotensiini II:tä ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse toimiakseen metaboliista aktivaatiota.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismia ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien takaisinimeytymiseen munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasmavolyymia, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin erittymistä ja lisää sitä kautta virtsan kaliumin ja bikarbonaatin hukkaa ja alentaa seerumin kaliumia. Irbesartaanin samanaikainen käyttö pyrkii estämään diureettien aiheuttamaa kaliuminhukkaa ilmeisesti salpaamalla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa 2 tunnin kuluessa ja huippuvaikutus saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua ja vaikutus kestää noin 6–12 tuntia.

Yhdistelmähoito hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin hoitoannoksilla laskee verenpainetta additiivisesti annoksen mukaan. Kun kerran päivässä annettavaan 300 mg:n irbesartaaniannokseen lisätään 12,5 mg hydroklooritiatsidia potilaille, joilla verenpaine ei ollut riittävän tehokkaasti hallinnassa pelkällä 300 mg:lla irbesartaania, plasebo-korjatun diastolisen verenpaineen lasku lisääntyi vähintään (24 h annostuksen jälkeen) 6,1 mmHg. Annettaessa 300 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmää plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen paine laski kaiken kaikkiaan jopa 13,6/11,5 mmHg.

Pienellä potilasmäärällä (7 potilasta tutkituista 22 potilaasta) saadun kliinisen tutkimustuloksen mukaan yhdistelmävalmisteen annoksen nostaminen 300 mg:aan irbesartaania / 25 mg:aan hydroklooritiatsidia voi laskea verenpainetta niillä potilailla, jotka eivät saa riittävää vastetta 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältävällä valmisteella. Näillä potilailla inkrementaalinen verenpainetta laskeva vaikutus havaittiin 13,3 mmHg systolisen verenpaineen laskuna ja 8,3 mmHg diastolisen verenpaineen laskuna.

Annettaessa 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä plasebolla korjattu systolinen/diastolinen paine aleni keskimäärin vähintään 12,9/6,9 mmHg (24 h annostuksen jälkeen) potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea hypertensio. Huippuvaikutukset ilmaantuivat 3–6 tunnin kuluttua. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan 150 mg:n irbesartaanin ja 12,5 mg:n hydroklooritiatsidin yhdistelmä kerran päivässä annettuna sai aikaan jatkuvan verenpaineen laskun 24 tunniksi. Keskimääräinen 24 tunnin plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen verenpaineen lasku oli 15,8/10,0 mmHg. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan CoAprovel 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 100 %. Vastaanotoilla mansetilla suoritetuissa mittauksissa CoAprovel 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 68 % ja CoAprovel 300 mg/12,5 mg -valmisteen 76 %. Näissä 24 tunnin vaikutuksissa ei havaittu liian voimakasta maksimaalista verenpaineen laskua ja nämä vaikutukset olivat koko kerta-annostelujakson ajan turvallisen ja tehokkaan verenpaineen laskun mukaiset.

Ellei 25 mg hydroklooritiatsidia yksinään alentanut verenpainetta riittävästi, irbesartaanin lisääminen voimisti plasebolla vähennettyä systolisen/diastolisen keskimääräistä alenemaa 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa ensimmäisen annoksen jälkeen ja merkittävästi 1–2 viikon kuluessa ja maksimivaikutus saavutetaan 6–8 viikon kuluttua. Pitkäaikaisissa seurantatutkimuksissa irbesartaanin/hydroklooritiatsidin vaikutus säilyi yli vuoden ajan. Vaikka CoAprovel-valmisteella ei ole erityisesti tutkittu rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutusta morbiditeettiin ja mortaliteettiin ei ole tutkittu. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikaiskäyttö vähentää kardiovaskulaarista mortaliteettia ja morbiditeettia.

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuta CoAprovel-valmisteen vasteeseen. Mustaihoisten potilaiden hoitovaste on huomattavasti heikompi pelkkää irbesartaania annettaessa, samoin kuin muitakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita käytettäessä. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen (esim. 12,5 mg päivässä) kanssa, mustaihoisilla antihypertensiivinen vaste on lähes sama kuin valkoihoisilla.

Kliininen teho ja turvallisuus

CoAprovel-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaikean hypertension (istuen mitattu diastolinen verenpaine ≥ 110 mmHg) ensimmäisenä hoitona 8 viikon satunnaistetussa, vaikuttavalla lääkkeellä kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 697 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko irbesartaania/hydroklooritiatsidia (150 mg/12,5 mg) tai pelkkää irbesartaania (150 mg) saavaan ryhmään, ja viikon kuluttua kaikkien potilaiden annostusta suurennettiin systemaattisesti (ennen kuin vastetta pienempään annostukseen oli arvioitu), irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä tasolle 300 mg/25 mg ja irbesartaaniryhmässä 300 mg:aan.

Tutkimukseen otetuista potilaista 58 % oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 52,5 vuotta, ja 65 vuotta täyttäneitä oli 13 % ja 75 vuotta täyttäneitä vain 2 %. Potilaista 12 prosentilla oli diabetes, 34 prosentilla oli hyperlipidemia, ja yleisin kardiovaskulaarisairaus oli stabiili angina pectoris, joka oli todettu 3,5 prosentilla potilaista.

Tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata niiden potilaiden osuutta, joiden istuen mitattu diastolinen verenpaine (SeDBP) oli saatu hallintaan (SeDBP < 90 mmHg) viidennellä hoitoviikolla. SeDBP-arvon < 90 mmHg (alhaisimman pitoisuuden aikana mitattu nk. trough-arvo) saavutti 47,2 % yhdistelmähoitoa saaneista ja 33,2 % pelkkää irbesartaania saaneista potilaista ($p = 0,0005$). Verenpaineen lähtöarvo oli kummassakin hoitoryhmässä noin 172/113 mmHg (keskiarvo), ja viiden viikon kuluttua istuen mitattu verenpaine (SeSBP/SeDBP) oli laskenut irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä 30,8/24,0 mmHg ja irbesartaaniryhmässä 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Haittavaikutukset ja niiden ilmaantuvuus olivat yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla samanlaisia kuin monoterapiaa saaneilla. Kummassakaan hoitoryhmässä ei esiintynyt yhtään pyörtymistapausta 8 viikon hoitojakson aikana. Yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä raportoitiin haittavaikutuksena hypotensiota 0,6 prosentilla ja monoterapiaa saaneessa ryhmässä 0 prosentilla potilaista, ja huimausta raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 2,8 prosentilla ja monoterapiaryhmässä 3,1 prosentilla potilaista.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä:

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten ($\sim 25\,000$ mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella ($\sim 100\,000$ mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin samanaikaisella annolla ei ole vaikutusta kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

Imeytyminen

Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi ovat oraalisesti tehokkaita aineita eivätkä vaadi biotransformaatiota aktivoituakseen. CoAprovelin oraalisien annosten jälkeen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on irbesartaanilla 60–80 % ja hydroklooritiatsidilla 50–80 %. Ruoka ei vaikuta CoAprovelin biologiseen hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa irbesartaanin oraalisien annosten jälkeen ja 1–2,5 tunnissa hydroklooritiatsidin annosten jälkeen.

Jakautuminen

Irbesartaani sitoutuu plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Irbesartaanin jakautumistilavuus on 53–93 litraa. Hydroklooritiatsidi sitoutuu plasman proteiineihin 68 %, ja sen jakautumistilavuus on 0,83–1,14 l/kg.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10–600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg; tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Kokonaispuhdistuma on 157–176 ml/min, ja maksan puhdistuma on 3,0–3,5 ml/min. Irbesartaanin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 11–15 tuntia. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20 %) kertyy rajoitetusti plasmaan toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisajassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC- ja $C_{\max}$ -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18–40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen. Hydroklooritiatsidin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 5–15 tuntia.

Biotransformaatio

^{14}C -merkityn irbesartaanin oraalisien tai laskimonsisäisten annostelujen jälkeen 80–85 % kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6 %). *In vitro* -tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu

ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymien CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

Eliminaatio

Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ¹⁴C-merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20 % erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu vaan eliminoituu nopeasti munuaisten kautta. Vähintään 61 % suun kautta annetusta annoksesta eliminoituu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan mutta ei veri-aivoestettä, ja se erittyy äidinmaitoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi munuaisten vajaatoiminta- ja hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisajan ilmoitettiin kohonneen 21 tuntiin.

Maksan vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa. Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän potentiaalista toksisuutta oraalisen annon jälkeen arvioitiin rotilla ja makakeilla suoritetuissa 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa. Toksikologisilla löydöksillä ei havaittu olevan merkitystä terapeuttiseen käyttöön ihmisillä.

Seuraavia muutoksia, joita havaittiin irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saavilla rotilla ja makakeilla annoksilla 10/10 ja 90/90 mg/kg/vrk, todettiin esiintyneen myös toisella näistä kahdesta lääkkeestä yksinään ja/tai aiheutuneen verenpaineen laskusta (merkitseviä toksikologisia interaktioita ei havaittu):

- munuaismuutokset, lievä seerumin urean ja kreatiniinin nousu ja jukstaglomerulaaristen solujen hyperplasia/hypertrofia. Nämä ovat suoria seurauksia irbesartaanin interaktioista reniini-angiotensiinijärjestelmän kanssa.
- lieviä punasoluparametrien laskuja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti)
- mahan limakalvon värimuutoksia, haavoja ja mahan limakalvon fokaalista nekroosia havaittiin muutamilla rotilla 6 kuukauden toksisuustutkimuksissa, joissa irbesartaaniannos oli 90 mg/kg/vrk, hydroklooritiatsidiannos 90 mg/kg/vrk ja irbesartaani/hydroklooritiatsidiannos 10/10 mg/kg/vrk. Näitä leesioita ei havaittu makakeilla.
- seerumin kaliumin hydroklooritiatsidista johtuva lasku ja sen osittainen estyminen, kun hydroklooritiatsidi annettiin yhdessä irbesartaanin kanssa.

Suurin osa yllä mainituista vaikutuksista näyttää johtuvan irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta (estää angiotensiini II:n inhihoivan vaikutuksen reniinin vapautumiseen ja stimuloi samalla reniiniä tuottavia soluja) ja esiintyvän myös ACE:n estäjillä. Näillä löydöksillä ei näytä olevan merkitystä käytettäessä irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää terapeuttisina annoksina ihmisillä.

Teratogeenisiä vaikutuksia ei tavattu rotilla, jotka saivat irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää emolle toksisina annoksina. Irbesartaanin/hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutuksia fertiliteettiin ei ole tutkittu eläinkokeissa, koska ei ole viitteitä eläinten tai ihmisten fertiliteettiin kohdistuvasta haittavaikutuksesta irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla yksinään. Toinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja vaikutti kuitenkin eläinkokeissa fertiliteettiparametreihin yksinään annettuna. Näitä vaikutuksia havaittiin myös tämän muun angiotensiini II -reseptorin salpaajan alhaisilla annoksilla, kun se annettiin hydroklooritiatsidikombinaationa.

Osoitusta irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta ei ollut. Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin karsinogeenisuutta yhdistelmänä ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Irbesartaani

Irbesartaanin epänormaalia systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (≥ 250 mg/kg/vrk rotilla ja ≥ 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punasoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset (≥ 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ≥ 90 mg/kg/vrk, makakeilla ≥ 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta. Käytettäessä irbesartaania ihmisillä terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei nähtä olevan merkitystä.

Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Edes sellaiset suun kautta annetut annokset, jotka aiheuttivat jonkinasteista parentaalista toksisuutta (50–650 mg/kg/vrk), myös kuolleisuutta suurimmalla annoksella, eivät vaikuttaneet naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn merkitsevästi. Merkitsevää vaikutusta keltarauhasten, implantoituneiden sikiöiden tai elävien sikiöiden lukumäärään ei todettu. Irbesartaani ei vaikuttanut jälkeläisten eloonjäämiseen, kehitykseen eikä lisääntymiseen. Radioaktiivisesti merkittyä irbesartaania todettiin eläintutkimuksissa rotan ja kaniinin sikiöissä. Irbesartaani erittyy imettävien rottien maitoon.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaniineilla havaittiin keskenmenoa tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta, mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kaniinilla.

Hydroklooritiatsidi

Genotoksisista tai karsinogeenisista vaikutuksista on kiistanalaista näyttöä, joka on havaittu eräissä kokeellisissa malleissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Vesipitoinen kolloidinen piidioksidi
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Punainen ja keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kotelo, jossa on 14 tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kotelo, jossa on 28 tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kotelo, jossa on 56 tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kotelo, jossa on 98 tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kotelo, jossa on 56 x 1 tablettia yksittäispakatuissa PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/98/086/004-006

EU/1/98/086/008

EU/1/98/086/010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. lokakuuta 1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. lokakuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 38,5 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Persikanvärinen, kaksoiskupera, soikeanmuotoinen, jossa on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2875.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Tämä kiinteä annoskombinaatio on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä irbesartaanilla tai pelkällä hydroklooritiatsidilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

CoAprovel voidaan ottaa kerran päivässä ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Annoksen titraamista yksittäisillä aineilla (irbesartaani ja hydroklooritiatsidi) voidaan suositella.

Kun on kliinisesti tarkoituksenmukaista, suoraa muuttamista monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä hydroklooritiatsidilla tai pelkällä 150 mg:n irbesartaaniannoksella.
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 300 mg:n irbesartaaniannoksella tai CoAprovel 150 mg/12,5 mg -valmisteella.
- CoAprovel 300 mg/25 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa CoAprovel 300 mg/12,5 mg -valmisteella.

Annoksia yli 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä ei suositella.

Tarvittaessa CoAprovel voidaan antaa muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Hydroklooritiatsidikomponentin vuoksi CoAprovel-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Loopdiureetit ovat tässä suhteessa

tiatsideja parempia. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaisten kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

CoAprovel ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. CoAprovelin annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

CoAprovel-valmisteen annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iäkkäille.

Pediatriset potilaat

CoAprovel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu, joten valmisteen käyttöä näille ikäryhmille ei suositella. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille sulfonamideille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos)
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappiteiden tukkeutumisesta aiheutuva maksakirroosi ja kolestaasi
- CoAprovel-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypotensio – volyymin vaje: CoAprovel-hoitoon on harvoin liittynyt oireista hypotensiota hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole muita hypotension riskitekijöitä. Oireista hypotensiota voi ilmetä potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen CoAprovel-hoidon aloittamista.

Munuaisvaltimoahtauma – renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja joita hoidetaan ACE:n estäjillä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajilla. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu CoAprovel-hoidon yhteydessä, samanlaista vaikutusta voidaan olettaa esiintyvän.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappotasoon säännöllistä seurantaa. CoAprovelin käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla. CoAprovel-valmistetta ei tule käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Tiatsididiureettiin liittyvää atotemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min. Tätä kiinteää annoskombinaatiota voidaan antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min, mutta < 60 ml/min).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto: On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Maksan vajaatoiminta: tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai progressiivinen maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt voivat aiheuttaa maksakooman. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden CoAprovel-hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästennoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi CoAprovel-valmisteen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset: tiatsidihoito voi heikentää glukoosinsietoa. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana. Irbesartaani saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa etenkin potilaille, joilla on diabetes. Jos potilas käyttää insuliinia tai diabeteslääkkeitä, on harkittava asianmukaista veren glukoosipitoisuuden seurantaa. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annosta on mahdollisesti muutettava tarvittaessa (ks. kohta 4.5).

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousu on liitetty tiatsididiureettihoitoon, mutta CoAprovel-valmisteessa olevan 12,5 mg:n annoksen on ilmoitettu vaikuttavan niihin vain vähän tai ei lainkaan. Joillakin potilailla voi esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt: seerumin elektrolyytit tulee määrittää tietyin väliajoin kuten kaikilla diureetteja saavilla potilailla.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemiaa, hyponatremiaa ja hypokloreemista alkaloosia). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai kouristukset, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja gastrointestinaalihäiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu.

Vaikka hypokalemia voi kehittyä tiatsididiureettien käytön yhteydessä, irbesartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureetin aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi tai voimakas diureesi tai jotka eivät ole saaneet suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai saavat samanaikaisesti kortikosteroidei- tai ACTH-hoitoa. Toisaalta CoAprovel-valmisteen irbesartaanikomponentin vaikutuksesta saattaa esiintyä hyperkalemiaa, erityisesti munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminnan ja diabetes mellituksen yhteydessä. Riskipotilaiden seerumin kaliumia tulee seurata riittävästi. Samanaikaisesti CoAprovel-hoidon kanssa kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita tulee käyttää varovaisuutta noudattaen (ks. kohta 4.5).

Ei ole viitteitä siitä, että irbesartaani vähentäisi tai estäisi diureetin aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidi voi vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumin nousua ilman tiedossa olevia kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Selvä hyperkalsemia voi viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidilääkitys tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

Suoliston angioedeema: Suoliston angioedemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II-reseptorin antagonisteilla mukaan lukien CoAprovel (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II-reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, CoAprovel-valmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Litium: CoAprovel-valmisteen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dopingtesti: tämän lääkevalmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen analyysituloksen.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE:n estäjähoitoon tai angiotensiini II -reseptorin salpaajahoitoon liittynyt akuuttia hypotensiota, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.5). Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Yliherkkyysoireet hydroklooritiatsidille ovat keskimääräistä yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergia tai keuhkoastma.

LED-taudin pahenemisvaiheita tai aktivoitumista on ilmoitettu tiatsididiureettien käytön yhteydessä. Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on raportoitu herkistymistä auringonvalolle (ks. kohta 4.8).

Hoito suositellaan lopetettavan, jos reaktioita auringonvalolle herkistymisestä esiintyy. Jos diureetin käyttöä pidetään edelleen välttämättömänä, altistuvat ihoalueet suositellaan suojattavan auringonvalolta tai keinotekoiselta UVA-säteilyltä.

Raskaus: Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Suonikalvon effuusio, äkillinen likitaitoisuus ja sekundaarinen äkillinen ahdaskulmaglaukooma: Sulfonamidilääkkeet tai sulfonamidijohdokset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusioon ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likitaitoisuuteen ja äkilliseen ahdaskulmaglaukoomaan. Vaikka hydroklooritiatsidi on sulfonamidi, sen käytön yhteydessä on toistaiseksi ilmoitettu vain yksittäisiä äkillisiä ahdaskulmaglaukoomatapauksia. Oireita ovat näöntarkkuuden äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, ja oireet ilmenevät tyypillisesti lääkehoidon aloittamista seuraavien tuntien tai viikkojen kuluessa. Hoitamattomana äkillinen ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijaisena hoitona on lääkehoidon lopettaminen mahdollisimman nopeasti. Jos silmänpainetta ei saada hallintaan, on ehkä harkittava kiireellistä lääketieteellistä tai leikkaushoitoa. Äkillisen ahdaskulmaglaukooman mahdollinen riskitekijä on mm. aiemmin ilmennyt sulfonamidi- tai penisilliiniallergia (ks. kohta 4.8).

Apuaineet:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ei-melanoomatyypin ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiansidinnokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypin ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypin ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypin ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypin ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna.

Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, CoAprovel-valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet: CoAprovel-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus voi lisääntyä käytettäessä samanaikaisesti muita verenpainelääkkeitä. Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi (annoksia *ad* 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia) on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, mukaan lukien kalsiuminestäjien ja beetasalpaajien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja lisätä hypotension riskiä irbesartaanihoidon alussa tiatsididiureettien käytöstä riippumatta, ellei volyymivajetta ensin korjata (ks. kohta 4.4).

Aliskireenivalmisteet tai ACE:n estäjät: Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi todettu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Lisäksi tiatsidit vähentävät litiumin puhdistumaa munuaisissa, joten CoAprovel-valmisteen käyttöön voi liittyä litiumtoksisuuden riski. Näin ollen litiumin ja CoAprovel-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Kaliumiin vaikuttavat lääkkeet: irbesartaanin kaliumia säästävä teho voi heikentää hydroklooritiatsidin kaliumdepleetiovaikutusta. Muiden lääkevalmisteiden, joihin liittyy kaliumhukkaa ja hypokalemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, ulostuslääkkeet, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyyliipenisilliinatrium), voidaan olettaa kuitenkin vahvistavan hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin. Toisaalta muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolankorvikkeen tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien lääkkeiden (esim. hepariinatrium) samanaikainen käyttö voi kuitenkin nostaa seerumin kaliumpitoisuutta. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan riskipotilailla (ks. kohta 4.4).

Lääkkeet, joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat: ajoittaista seerumin kaliumin seuraamista suositellaan silloin kun CoAprovel-hoidon kanssa samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita (esim. digitalisglykosideja, rytmihäiriölääkkeitä), joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä.

Kuten ACE:n estäjien kohdalla, angiotensiini II -reseptorin salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen, mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan, riskiä ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta, erityisesti potilailla, joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteensaannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjain hoidon aikana.

Repaglinidi: irbesartaani voi estää OATP1B1:n toimintaa. Eräessä kliinisessä tutkimuksessa ilmoitettiin, että irbesartaani suurensi repaglinidin (OATP1B1:n substraatti) C_{max} -arvoa 1,8-kertaisesti ja AUC-arvoa 1,3-kertaisesti, kun se annettiin 1 tunti ennen repaglinidia. Toisessa tutkimuksessa ei ilmoitettu oleellista farmakokineettistä yhteisvaikutusta, kun näitä kahta lääkettä annettiin samanaikaisesti. Diabeteslääkityksen kuten repaglinidin annosta on siis mahdollisesti muutettava (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymin vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti varfariinin, CYP2C9-isoentsyymin kautta metaboloituvan lääkkeen, kanssa. CYP2C9-entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

Lisätietoja hydroklooritiatsidin interaktioista: seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi aiheuttaa interaktion tiatsididiureettien kanssa:

Alkoholi: ortostaattinen hypotensio voi voimistua.

Diabeteslääkkeet (tablettimuotoiset ja insuliinit): diabeteslääkkeen annostusta saatetaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.4).

Kolestyramiini ja kolestipoliresiinit: anioninvaihtajahartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä. CoAprovel pitää ottaa vähintään tuntia ennen tai neljä tuntia näiden lääkevalmisteiden jälkeen.

Kortikosteroidit, ACTH: elektrolyyttidepleetio, etenkin hypokalemia, voi lisääntyä.

Digitalisglykosidit: hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa aiheuttava tiatsidi voi lisätä digitaaliksen aiheuttamia sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.4).

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID): ei-steroidisten anti-inflammatoristen lääkkeiden anto voi joillakin potilailla vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja antihypertensiivistä vaikutusta.

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini): pressoriamiinien vaikutus voi vähetä, mutta ei siinä määrin, etteikö niitä voitaisi käyttää.

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini): nondepolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua hydroklooritiatsidin vaikutuksesta.

Kihtilääkkeet: kihtilääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan, koska hydroklooritiatsidi voi nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annostusta voidaan joutua lisäämään. Tiatsididiureetin samanaikainen käyttö voi lisätä allopuriiniyliherkkyyksireaktioiden esiintyvyyttä.

Kalsiumsuolat: tiatsididiureetit voivat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta erittymisen vähetessä. Jos potilaalle on määrättävä kalsiumlisää tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoito), seerumin kalsiumpitoisuutta tulee seurata ja kalsiumin annostusta muuttaa sen mukaisesti.

Karbamatsepiini: karbamatsepiinin ja hydroklooritiatsidin samanaikaiseen käyttöön on yhdistetty oireisen hyponatremian riski. Näiden lääkeaineiden samanaikaisessa käytössä on seurattava elektrolyytitarvoja. Mahdollisuuksien mukaan tulisi käyttää jonkin toisen lääkeaineryhmän diureettia.

Muut interaktiot: tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidien hyperglykeemistä vaikutusta. Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, beperideeni) voivat lisätä tiatsidityypisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahalaukun tyhjentymistä. Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutuksien riskiä. Tiatsidit voivat vähentää sytostaattien munuaiserytystä (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti) ja vahvistaa niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat):

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääky.

Altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi:

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Koska CoAprovel sisältää hydroklooritiatsidia, ei sitä suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Hoito tulee vaihtaa toiseen sopivaan hoitovaihtoehtoon ennen suunniteltua raskautta.

Imetys:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat):

Koska CoAprovel-valmisteiden käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei CoAprovel-valmisteiden käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoja lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

Ei tiedetä, erittyvätkö irbesartaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet irbesartaanin tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suurten tiatsidiannosten aiheuttama voimakas diureesi voi estää maidontuotannon. CoAprovel-valmisteiden käyttöä imetysaikana ei suositella. Jos CoAprovel-valmistetta käytetään imetysaikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä.

Hedelmällisyys:

Irbesartaani vaikutti hoidettujen rottien ja niiden jälkeläisten hedelmällisyyteen vasta annoksilla, jotka aiheuttivat parentaalisen toksisuuden ensimmäiset merkit (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella CoAprovel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että verenpainelääkitys voi aiheuttaa ajoittaista huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmiste:

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 898 hypertensiopotilasta sai irbesartaania ja hydroklooritiatsidia erisuuruuksina annoksina (vaihteluväli: 37,5 mg/6,25 mg–300 mg/25 mg), esiintyi 29,5 %:lla potilaista haittavaikutuksia. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat heitehuimaus (5,6 %), väsymys (4,9 %), pahoinvointi tai oksentelu (1,8 %) ja epänormaali virtsaaminen (1,4 %). Lisäksi tutkimuksissa havaittiin yleisinä veren ureatypen (BUN) (2,3 %), kreatiinikinaasiarvon (1,7 %) ja kreatiniiniarvon (1,1 %) nousua.

Taulukossa 1 esitetään spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia ja niitä haittavaikutuksia, joita havaittiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$ – $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Lumekontrolloitujen tutkimusten haittavaikutukset ja spontaanit raportit

<i>Tutkimukset:</i>	Yleiset:	veren ureatyyppi-, kreatiniini- ja kreatiinikinaasiarvon nousu
	Melko harvinaiset:	seerumin kalium- ja natriumarvon lasku
<i>Sydän:</i>	Melko harvinaiset:	pyörtyminen, hypotensio, takykardia, turvotus
<i>Hermosto:</i>	Yleiset:	huimaus
	Melko harvinaiset:	asentohuimaus
	Tuntematon:	päänsärky
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>	Tuntematon:	korvien soiminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	Tuntematon:	yskä
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Yleiset:	pahoinvointi/oksentelu
	Melko harvinaiset:	ripuli
	Tuntematon:	dyspepsia, makuhäiriöt
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	Yleiset:	virtsaamishäiriöt
	Tuntematon:	munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta yksittäisillä riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Melko harvinaiset:	raajojen turvotus
	Tuntematon:	nivelkipu, lihaskipu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	Tuntematon:	hyperkalemia
<i>Verisuonisto:</i>	Melko harvinaiset:	punoitus (flushing)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Yleiset:	väsymys
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	Tuntematon:	harvoja tapauksia yliherkkyysoireita, kuten angioedeemaa, ihottumaa, nokkosihottumaa
<i>Maksa ja sappi:</i>	Melko harvinaiset:	keltaisuus
	Tuntematon:	maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt
<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	Melko harvinaiset:	sukupuolitoimintojen häiriöt, libidon muutokset

Lisätietoa kummastakin komponentista: edellä lueteltujen yhdistelmävalmisteen käyttöön liittyneiden haittavaikutusten lisäksi CoAprovel-hoitoon voi liittyä myös muita haittavaikutuksia, joita on

aikaisemmin todettu jommallakummalla komponentilla yksinään. Alla olevissa taulukoissa 2 ja 3 esitetään haittavaikutuksia, joita on raportoitu jommallakummalla komponentilla yksinään.

Taulukko 2: Pelkän irbesartaanin käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia		
<i>Veri ja imukudos:</i>	Tuntematon:	anemia, trombosytopenia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Melko harvinaiset	rintakipu
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	Tuntematon:	anafylaktinen reaktio mukaan lukien anafylaktinen sokki
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	Tuntematon	hypoglykemia
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Harvinaiset	suoliston angioedeema
Taulukko 3: Pelkän hydroklooritiatsidin käytön aikana on todettu seuraavia haittavaikutuksia		
<i>Tutkimukset:</i>	Tuntematon:	elektrolyyttitasapainon häiriöt (myös hypokalemia ja hyponatremia, ks. kohta 4.4), hyperurikemia, glukosuria, hyperglykemia, kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousu
<i>Sydän:</i>	Tuntematon:	sydämen rytmihäiriöt
<i>Veri ja imukudos:</i>	Tuntematon:	aplastinen anemia, luuydinlama, neutropenia/agranulosytoosi, hemolyytinen anemia, leukopenia, trombosytopenia
<i>Hermosto:</i>	Tuntematon:	kiertohuimaus, parestesia, pyöritys, levottomuus
<i>Silmät:</i>	Tuntematon:	ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisena näkeminen (ksantopsia), äkillinen likitaitoisuus ja sekundaarinen äkillinen ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	Hyvin harvinainen:	akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon:	hengitysvaikeudet (myös pneumoniitti ja keuhkopöhö)
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Tuntematon:	haimatulehdus, anoreksia, ripuli, ummetus, mahaäritys, sylkirauhastulehdus, ruokahaluttomuus
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	Tuntematon:	interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriöt
<i>Iho ja ihonalainen kudos:</i>	Tuntematon:	anafylaktiset reaktiot, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, nekrotisoiva verisuonitulehdus (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti), ihon <i>lupus erythematosuksen</i> kaltaiset iho-reaktiot, ihon <i>lupus erythematosuksen</i> uudelleenaktivoituminen, valoherkkyysoireet, ihottuma, nokkosihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Tuntematon:	heikkous, lihasspasmit
<i>Verisuonisto:</i>	Tuntematon:	asentohypotensio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Tuntematon:	kuume
<i>Maksa ja sappi:</i>	Tuntematon:	keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	Tuntematon:	masennus, unihäiriöt
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyyppit)</i>	Tuntematon	ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Hydroklooritiatsidin annoksesta riippuvat haittatapahtumat (erityisesti elektrolyyttitasapainon häiriöt) voivat lisääntyä, kun hydroklooritiatsidin annosta nostetaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Spesifistä informaatiota CoAprovel-yliannostuksen hoidosta ei ole. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Hoito riippuu lääkkeen nauttimisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa lääkehiilellä. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia tulee seurata säännöllisesti. Jos ilmaantuu hypotensiota, potilas tulee asettaa makuuasentoon ja antaa nopeasti suola- ja nestekorvaushoito.

Irbesartaaniyliannoksen todennäköisimpiä oireita voidaan odottaa olevan hypotensio ja takykardia; myös bradykardiaa saattaa esiintyä.

Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyy elektrolyyttivaje (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja kuivuminen voimakkaan diureesin seurauksena. Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettävien digitalisglykosidien tai eräiden rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä sydämen rytmihäiriöitä.

Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -reseptorin salpaajat, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C09DA04

Vaikutusmekanismi

CoAprovel on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, irbesartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään.

Irbesartaani on tehokas, suun kautta annettuna aktiivinen ja selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (AT₁ alatyypin) salpaaja. Se todennäköisesti estää angiotensiini II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini II (AT₁) -reseptoreiden selektiivinen salpaus nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini II -tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkittävästi vaikutusta suositelluilla annoksilla potilaille, joilla ei ole elektrolyyttihäiriöriskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), entsyymiä, joka tuottaa angiotensiini II:tä ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse toimiakseen metaboliista aktivaatiota.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismia ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien takaisinimeytymiseen munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasmavolyymiä, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin erittymistä ja lisää sitä kautta virtsan kaliumin ja bikarbonaatin hukkaa ja alentaa seerumin kaliumia. Irbesartaanin samanaikainen käyttö pyrkii estämään diureettien aiheuttamaa kaliuminhukkaa ilmeisesti salpaamalla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa 2 tunnin kuluessa ja huippuvaikutus saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua ja vaikutus kestää noin 6-12 tuntia.

Yhdistelmähoito hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin hoitoannoksilla laskee verenpainetta additiivisesti annoksen mukaan. Kun kerran päivässä annettavaan 300 mg:n irbesartaaniannokseen lisätään 12,5 mg hydroklooritiatsidia potilaille, joilla verenpaine ei ollut riittävän tehokkaasti hallinnassa pelkällä 300 mg:lla irbesartaania, plasebo-korjatun diastolisen verenpaineen lasku lisääntyi vähintään (24 h annostuksen jälkeen) 6,1 mmHg. Annettaessa 300 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmää plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen paine laski kaiken kaikkiaan jopa 13,6/11,5 mmHg.

Pienellä potilasmäärällä (7 potilasta tutkituista 22 potilaasta) saadun kliinisen tutkimustuloksen mukaan yhdistelmävalmisteen annoksen nostaminen 300 mg:aan irbesartaania / 25 mg:aan hydroklooritiatsidia voi laskea verenpainetta niillä potilailla, jotka eivät saa riittävää vastetta 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältävällä valmisteella. Näillä potilailla inkrementaalinen verenpainetta laskeva vaikutus havaittiin 13,3 mmHg systolisen verenpaineen laskuna ja 8,3 mmHg diastolisen verenpaineen laskuna.

Annettaessa 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä plasebolla korjattu systolinen/diastolinen paine aleni keskimäärin vähintään 12,9/6,9 mmHg (24 h annostuksen jälkeen) potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea hypertensio. Huippuvaikutukset ilmaantuivat 3–6 tunnin kuluttua. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan 150 mg:n irbesartaanin ja 12,5 mg:n hydroklooritiatsidin yhdistelmä kerran päivässä annettuna sai aikaan jatkuvan verenpaineen laskun 24 tunniksi. Keskimääräinen 24 tunnin plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen verenpaineen lasku oli 15,8/10,0 mmHg. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan CoAprovel 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 100 %. Vastaanotoilla mansetilla suoritetuissa mittauksissa CoAprovel 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 68 % ja CoAprovel 300 mg/12,5 mg -valmisteen 76 %. Näissä 24 tunnin vaikutuksissa ei havaittu liian voimakasta maksimaalista verenpaineen laskua ja nämä vaikutukset olivat koko kerta-annostelujakson ajan turvallisen ja tehokkaan verenpaineen laskun mukaiset.

Ellei 25 mg hydroklooritiatsidia yksinään alentanut verenpainetta riittävästi, irbesartaanin lisääminen voimisti plasebolla vähennettyä systolisen/diastolisen keskimääräistä alenemaa 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa ensimmäisen annoksen jälkeen ja merkittävästi 1–2 viikon kuluessa ja maksimivaikutus saavutetaan 6–8 viikon kuluttua. Pitkäaikaisissa seurantatutkimuksissa irbesartaanin/hydroklooritiatsidin vaikutus säilyi yli vuoden ajan. Vaikka CoAprovel -valmisteella ei ole erityisesti tutkittu, rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutusta morbiditeettiin ja mortaliteettiin ei ole tutkittu. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikaiskäyttö vähentää kardiovaskulaarista mortaliteettia ja morbiditeettia.

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuta CoAprovel-valmisteen vasteeseen. Mustaihoisten potilaiden hoitovaste on huomattavasti heikompi pelkkää irbesartaania annettaessa, samoin kuin muitakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita käytettäessä. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen (esim. 12,5 mg päivässä) kanssa, mustaihoisilla antihypertensiivinen vaste on lähes sama kuin valkoihoisilla.

Kliininen teho ja turvallisuus

CoAprovel-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaikean hypertension (istuen mitattu diastolinen verenpaine ≥ 110 mmHg) ensimmäisenä hoitona 8 viikon satunnaistetussa, vaikuttavalla lääkkeellä kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 697 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko irbesartaania/hydroklooritiatsidia (150 mg/12,5 mg) tai pelkkää irbesartaania (150 mg) saavaan ryhmään, ja viikon kuluttua kaikkien potilaiden annostusta suurennettiin systemaattisesti (ennen kuin vastetta pienempään annostukseen oli arvioitu), irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä tasolle 300 mg/25 mg ja irbesartaaniryhmässä 300 mg:aan.

Tutkimukseen otetuista potilaista 58 % oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 52,5 vuotta, ja 65 vuotta täyttäneitä oli 13 % ja 75 vuotta täyttäneitä vain 2 %. Potilaista 12 prosentilla oli diabetes, 34 prosentilla oli hyperlipidemia, ja yleisin kardiovaskulaarisairaus oli stabiili angina pectoris, joka oli todettu 3,5 prosentilla potilaista.

Tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata niiden potilaiden osuutta, joiden istuen mitattu diastolinen verenpaine (SeDBP) oli saatu hallintaan (SeDBP < 90 mmHg) viidennellä hoitoviikolla. SeDBP-arvon < 90 mmHg (alhaisimman pitoisuuden aikana mitattu nk. trough-arvo) saavutti 47,2 % yhdistelmähoitoa saaneista ja 33,2 % pelkkää irbesartaania saaneista potilaista ($p = 0,0005$). Verenpaineen lähtöarvo oli kummassakin hoitoryhmässä noin 172/113 mmHg (keskiarvo), ja viiden viikon kuluttua istuen mitattu verenpaine (SeSBP/SeDBP) oli laskenut irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä 30,8/24,0 mmHg ja irbesartaaniryhmässä 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Haittavaikutukset ja niiden ilmaantuvuus olivat yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla samanlaisia kuin monoterapiaa saaneilla. Kummassakaan hoitoryhmässä ei esiintynyt yhtään pyörtymistapausta 8 viikon hoitajakson aikana. Yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä raportoitiin haittavaikutuksena hypotensiota 0,6 prosentilla ja monoterapiaa saaneessa ryhmässä 0 prosentilla potilaista, ja huimausta raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 2,8 prosentilla ja monoterapiaryhmässä 3,1 prosentilla potilaista.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä:

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten ($\sim 25\,000$ mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella ($\sim 100\,000$ mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin samanaikaisella annolla ei ole vaikutusta kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

Imeytyminen

Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi ovat oraalisesti tehokkaita aineita eivätkä vaadi biotransformaatiota aktivoituakseen. CoAprovelin oraalisien annosten jälkeen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on irbesartaanilla 60–80 % ja hydroklooritiatsidilla 50–80 %. Ruoka ei vaikuta CoAprovelin biologiseen hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa irbesartaanin oraalisien annosten jälkeen ja 1–2,5 tunnissa hydroklooritiatsidin annosten jälkeen.

Jakautuminen

Irbesartaani sitoutuu plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Irbesartaanin jakautumistilavuus on 53–93 litraa. Hydroklooritiatsidi sitoutuu plasman proteiineihin 68 %, ja sen jakautumistilavuus on 0,83–1,14 l/kg.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10–600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg; tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Kokonaispuhdistuma on 157–176 ml/min, ja maksan puhdistuma on 3,0–3,5 ml/min. Irbesartaanin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 11–15 tuntia. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20 %) kertyy rajoitetusti plasmaan toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisajassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC- ja $C_{\max}$ -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18–40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen. Hydroklooritiatsidin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 5–15 tuntia.

Biotransformaatio

^{14}C -merkityn irbesartaanin oraalisien tai laskimonsisäisten annostelujen jälkeen 80–85 % kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6 %). *In vitro* -tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu

ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymin CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymin CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

Eliminaatio

Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ¹⁴C-merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20 % erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu vaan eliminoituu nopeasti munuaisten kautta. Vähintään 61 % suun kautta annetusta annoksesta eliminoituu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan mutta ei veri-aivoestettä, ja se erittyy äidinmaitoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi munuaisten vajaatoiminta- ja hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisajan ilmoitettiin kohonneen 21 tuntiin.

Maksan vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa. Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän potentiaalista toksisuutta oraalisen annon jälkeen arvioitiin rotilla ja makakeilla suoritetuissa 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa. Toksikologisilla löydöksillä ei havaittu olevan merkitystä terapeuttiseen käyttöön ihmisillä.

Seuraavia muutoksia, joita havaittiin irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saavilla rotilla ja makakeilla annoksilla 10/10 ja 90/90 mg/kg/vrk, todettiin esiintyneen myös toisella näistä kahdesta lääkkeestä yksinään ja/tai aiheutuneen verenpaineen laskusta (merkitseviä toksikologisia interaktioita ei havaittu):

- munuaismuutokset, lievä seerumin urean ja kreatiniinin nousu ja jukstaglomerulaaristen solujen hyperplasia/hypertrofia. Nämä ovat suoria seurauksia irbesartaanin interaktioista reniini-angiotensiinijärjestelmän kanssa.
- lieviä punasoluparametrien laskuja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti)
- mahan limakalvon värimuutoksia, haavoja ja mahan limakalvon fokaalista nekroosia havaittiin muutamilla rotilla 6 kuukauden toksisuustutkimuksissa, joissa irbesartaaniannos oli 90 mg/kg/vrk, hydroklooritiatsidiannos 90 mg/kg/vrk ja irbesartaani/hydroklooritiatsidiannos 10/10 mg/kg/vrk. Näitä leesioita ei havaittu makakeilla.
- seerumin kaliumin hydroklooritiatsidista johtuva lasku ja sen osittainen estyminen, kun hydroklooritiatsidi annettiin yhdessä irbesartaanin kanssa.

Suurin osa yllä mainituista vaikutuksista näyttää johtuvan irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta (estää angiotensiini II:n inhihoivan vaikutuksen reniinin vapautumiseen ja stimuloi samalla reniiniä tuottavia soluja) ja esiintyvän myös ACE:n estäjillä. Näillä löydöksillä ei näytä olevan merkitystä käytettäessä irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää terapeuttisina annoksina ihmisillä.

Teratogeenisiä vaikutuksia ei tavattu rotilla, jotka saivat irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää emolle toksisina annoksina. Irbesartaanin/hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutuksia fertilitettiin ei ole tutkittu eläinkokeissa, koska ei ole viitteitä eläinten tai ihmisten fertilitettiin kohdistuvasta haittavaikutuksesta irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla yksinään. Toinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja vaikutti kuitenkin eläinkokeissa fertilitetiiparametreihin yksinään annettuna. Näitä vaikutuksia havaittiin myös tämän muun angiotensiini II -reseptorin salpaajan alhaisilla annoksilla, kun se annettiin hydroklooritiatsidikombinaationa.

Osoitusta irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta ei ollut. Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin karsinogeenisuutta yhdistelmänä ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Irbesartaani

Irbesartaanin epänormaalia systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (≥ 250 mg/kg/vrk rotilla ja ≥ 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punasoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset (≥ 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaklomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ≥ 90 mg/kg/vrk, makakeilla ≥ 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta. Käytettäessä irbesartaania ihmisillä terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaklomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä. Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Edes sellaiset suun kautta annetut annokset, jotka aiheuttivat jonkinasteista parentaalista toksisuutta (50–650 mg/kg/vrk), myös kuolleisuutta suurimmalla annoksella, eivät vaikuttaneet naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn merkitsevästi. Merkitsevää vaikutusta keltarauhasten, implantoituneiden sikiöiden tai elävien sikiöiden lukumäärään ei todettu. Irbesartaani ei vaikuttanut jälkeläisten eloonjäämiseen, kehitykseen eikä lisääntymiseen. Radioaktiivisesti merkittyä irbesartaania todettiin eläintutkimuksissa rotan ja kaniinin sikiöissä. Irbesartaani erittyy imettävien rottien maitoon.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaniineilla havaittiin keskenmenoja tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta, mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kaniinilla.

Hydroklooritiatsidi

Genotoksisista tai karsinogeenisista vaikutuksista on kiistanalaista näyttö, joka on havaittu eräissä kokeellisissa malleissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi
Piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Titaanidioksidi
Makrogoli 3000
Punainen ja keltainen rautaoksidi
Karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kotelo, jossa on 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 56 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 84 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 98 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. lokakuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. lokakuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 89,5 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Persikanvärinen, kaksoiskupera, soikeanmuotoinen, jossa on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2876.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Tämä kiinteä annoskombinaatio on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä irbesartaanilla tai pelkällä hydroklooritiatsidilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

CoAprovel voidaan ottaa kerran päivässä ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Annoksen titraamista yksittäisillä aineilla (irbesartaani ja hydroklooritiatsidi) voidaan suositella.

Kun on kliinisesti tarkoituksenmukaista, suoraa muuttamista monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä hydroklooritiatsidilla tai pelkällä 150 mg:n irbesartaaniannoksella.
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 300 mg:n irbesartaaniannoksella tai CoAprovel 150 mg/12,5 mg -valmisteella.
- CoAprovel 300 mg/25 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa CoAprovel 300 mg/12,5 mg -valmisteella.

Annoksia yli 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä ei suositella.

Tarvittaessa CoAprovel voidaan antaa muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Hydroklooritiatsidikomponentin vuoksi CoAprovel-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Loopdiureetit ovat tässä suhteessa

tiatsideja parempia. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaisten kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

CoAprovel ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. CoAprovelin annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

CoAprovel-valmisteen annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iäkkäille.

Pediatriset potilaat

CoAprovel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu, joten valmisteen käyttöä näille ikäryhmille ei suositella. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille sulfonamideille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos)
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappiteiden tukkeutumisesta aiheutuva maksakirroosi ja kolestaasi
- CoAprovel-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypotensio – volyymin vaje: CoAprovel-hoitoon on harvoin liittynyt oireista hypotensiota hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole muita hypotension riskitekijöitä. Oireista hypotensiota voi ilmetä potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen CoAprovel-hoidon aloittamista.

Munuaisvaltimoahtauma – renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja joita hoidetaan ACE:n estäjillä tai angiotensiini II-reseptorin salpaajilla. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu CoAprovel-hoidon yhteydessä, samanlaista vaikutusta voidaan olettaa esiintyvän.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappotasoon säännöllistä seurantaa. CoAprovelin käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla. CoAprovel-valmistetta ei tule käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Tiatsididiureettiin liittyvää atotemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min. Tätä kiinteää annoskombinaatiota voidaan antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min, mutta < 60 ml/min).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto:

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Maksan vajaatoiminta: tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai progressiivinen maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt voivat aiheuttaa maksakooman. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden CoAprovel-hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästennoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi CoAprovel-valmisteen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset: tiatsidihoito voi heikentää glukoosinsietoa. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana. Irbesartaani saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa etenkin potilaille, joilla on diabetes. Jos potilas käyttää insuliinia tai diabeteslääkkeitä, on harkittava asianmukaista veren glukoosipitoisuuden seurantaa. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annosta on mahdollisesti muutettava tarvittaessa (ks. kohta 4.5).

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousu on liitetty tiatsididiureettihoitoon, mutta CoAprovel-valmisteessa olevan 12,5 mg:n annoksen on ilmoitettu vaikuttavan niihin vain vähän tai ei lainkaan.

Joillakin potilailla voi esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt: seerumin elektrolyytit tulee määrittää tietyin väliajoin kuten kaikilla diureetteja saavilla potilailla.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemiaa, hyponatremiaa ja hypokloreemista alkaloosia). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai kouristukset, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja gastrointestinaalihäiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu.

Vaikka hypokalemia voi kehittyä tiatsididiureettien käytön yhteydessä, irbesartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureetin aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi tai voimakas diureesi tai jotka eivät ole saaneet suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai saavat samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa. Toisaalta CoAprovel-valmisteen irbesartaanikomponentin vaikutuksesta saattaa esiintyä hyperkalemiaa, erityisesti munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminnan ja diabetes mellituksen yhteydessä. Riskipotilaiden seerumin kaliumia tulee seurata riittävästi. Samanaikaisesti CoAprovel-hoidon kanssa kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita tulee käyttää varovaisuutta noudattaen (ks. kohta 4.5).

Ei ole viitteitä siitä, että irbesartaani vähentäisi tai estäisi diureetin aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidi voi vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumin nousua ilman tiedossa olevia kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Selvä hyperkalsemia voi viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidilääkitys tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

Suoliston angioedeema: Suoliston angioedemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II-reseptorin antagonisteilla mukaan lukien CoAprovel (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II-reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, CoAprovel-valmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Litium: CoAprovel-valmisteen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dopingtesti: tämän lääkevalmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen analyysituloksen.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonous ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE:n estäjähoitoon tai angiotensiini II -reseptorin salpaajahoitoon liittynyt akuuttia hypotensiota, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.5). Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Yliherkkyyssreaktiot hydroklooritiatsidille ovat keskimääräistä yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergia tai keuhkoastma.

LED-taudin pahenemisvaiheita tai aktivoitumista on ilmoitettu tiatsididiureettien käytön yhteydessä. Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on raportoitu herkistymistä auringonvalolle (ks. kohta 4.8). Hoito suositellaan lopetettavan, jos reaktioita auringonvalolle herkistymisestä esiintyy. Jos diureetin käyttöä pidetään edelleen välttämättömänä, altistuvat ihoalueet suositellaan suojattavan auringonvalolta tai keinotekoiselta UVA-säteilyltä.

Raskaus: Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkehoito (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Suonikalvon effuusio, äkillinen likitaitoisuus ja sekundaarinen äkillinen ahdaskulmaglaukooma: Sulfonamidilääkkeet tai sulfonamidijohdokset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likitaitoisuuteen ja äkilliseen ahdaskulmaglaukoomaan. Vaikka hydroklooritiatsidi on sulfonamidi, sen käytön yhteydessä on toistaiseksi ilmoitettu vain yksittäisiä äkillisiä ahdaskulmaglaukoomatapauksia. Oireita ovat näöntarkkuuden äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, ja oireet ilmenevät tyypillisesti lääkehoidon aloittamista seuraavien tuntien tai viikkojen kuluessa. Hoitamattomana äkillinen ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijaisena hoitona on lääkehoidon lopettaminen mahdollisimman nopeasti. Jos silmänpainetta ei saada hallintaan, on ehkä harkittava kiireellistä lääketieteellistä tai leikkaushoitoa. Äkillisen ahdaskulmaglaukooman mahdollinen riskitekijä on mm. aiemmin ilmennyt sulfonamidi- tai penisilliiniallergia (ks. kohta 4.8).

Apuaineet:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyyshäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ei-melanoomatyypin ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypin ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypin ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypin ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypin ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna.

Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, CoAprovel-valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet: CoAprovel-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus voi lisääntyä käytettäessä samanaikaisesti muita verenpainelääkkeitä. Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi (annoksia *ad* 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia) on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, mukaan lukien kalsiuminestäjien ja beetasalpaajien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja lisätä hypotension riskiä irbesartaanihoidon alussa tiatsididiureettien käytöstä riippumatta, ellei volyymivajetta ensin korjata (ks. kohta 4.4).

Aliskireenivalmisteet tai ACE:n estäjät:

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi todettu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Lisäksi tiatsidit vähentävät litiumin puhdistumaa munuaisissa, joten CoAprovel-valmisteen käyttöön voi liittyä litiumtoksisuuden riski.

Näin ollen litiumin ja CoAprovel-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Kaliumiin vaikuttavat lääkkeet: irbesartaanin kaliumia säästävä teho voi heikentää hydroklooritiatsidin kaliumdepleetiovaikutusta. Muiden lääkevalmisteiden, joihin liittyy kaliumhukkaa ja hypokalemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, ulostuslääkkeet, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyylipenisilliinatrium), voidaan olettaa kuitenkin vahvistavan hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin. Toisaalta muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolankorvikkeen tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien lääkkeiden (esim. hepariinatrium) samanaikainen käyttö voi kuitenkin nostaa seerumin kaliumpitoisuutta. Seerumin kaliumpitoisuuden seurantaa suositellaan riskipotilailla (ks. kohta 4.4).

Lääkkeet, joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat: ajoittaista seerumin kaliumin seuraamista suositellaan silloin kun CoAprovel-hoidon kanssa samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita (esim. digitalisglykosideja, rytmihäiriölääkkeitä), joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä.

Kuten ACE:n estäjien kohdalla, angiotensiini II -reseptorin salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen, mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan, riskiä ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta, erityisesti potilailla, joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteensaannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seurantaa tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjoin hoidon aikana.

Repaglinidi: irbesartaani voi estää OATP1B1:n toimintaa. Eräässä kliinisessä tutkimuksessa ilmoitettiin, että irbesartaani suurensi repaglinidin (OATP1B1:n substraatti) C_{max} -arvoa 1,8-kertaisesti ja AUC-arvoa 1,3-kertaisesti, kun se annettiin 1 tunti ennen repaglinidia. Toisessa tutkimuksessa ei ilmoitettu oleellista farmakokineettistä yhteisvaikutusta, kun näitä kahta lääkettä annettiin samanaikaisesti. Diabeteslääkityksen kuten repaglinidin annosta on siis mahdollisesti muutettava (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymin vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti varfariinin, CYP2C9-isoentsyymin kautta metaboloituvan lääkkeen, kanssa. CYP2C9-entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

Lisätietoja hydroklooritiatsidin interaktioista: seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi aiheuttaa interaktion tiatsididiureettien kanssa:

Alkoholi: ortostaattinen hypotensio voi voimistua.

Diabeteslääkkeet (tablettimuotoiset ja insuliinit): diabeteslääkkeen annostusta saatetaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.4).

Kolestyramiini ja kolestipoliresiinit: anioninvaihtajahartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä. CoAprovel pitää ottaa vähintään tuntia ennen tai neljä tuntia näiden lääkevalmisteiden jälkeen.

Kortikosteroidit, ACTH: elektrolyyttidepleetio, etenkin hypokalemia, voi lisääntyä.

Digitalisglykosidit: hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa aiheuttava tiatsidi voi lisätä digitaliksen aiheuttamia sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.4).

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID): ei-steroidisten anti-inflammatoristen lääkkeiden anto voi joillakin potilailla vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja antihypertensiivistä vaikutusta.

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini): pressoriamiinien vaikutus voi vähetä, mutta ei siinä määrin, etteikö niitä voitaisi käyttää.

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini): nondepolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua hydroklooritiatsidin vaikutuksesta.

Kihtilääkkeet: kihtilääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan, koska hydroklooritiatsidi voi nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annostusta voidaan joutua lisäämään. Tiatsididiureetin samanaikainen käyttö voi lisätä allopuriiniyliherkkyysoireiden esiintyvyyttä.

Kalsiumsuolat: tiatsididiureetit voivat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta erittymisen vähetessä. Jos potilaalle on määrättävä kalsiumlisää tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoito), seerumin kalsiumpitoisuutta tulee seurata ja kalsiumin annostusta muuttaa sen mukaisesti.

Karbamatsepiini: karbamatsepiinin ja hydroklooritiatsidin samanaikaiseen käyttöön on yhdistetty oireisen hyponatremian riski. Näiden lääkeaineiden samanaikaisessa käytössä on seurattava elektrolyyttiarvoja. Mahdollisuuksien mukaan tulisi käyttää jonkin toisen lääkeaineryhmän diureettia.

Muut interaktiot: tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidien hyperglykeemistä vaikutusta. Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, beperideeni) voivat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahalaukun tyhjentymistä. Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä. Tiatsidit voivat vähentää sytostaattien munuaiserytystä (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti) ja vahvistaa niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat):

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpaineelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi:

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Koska CoAprovel sisältää hydroklooritiatsidia, ei sitä suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Hoito tulee vaihtaa toiseen sopivaan hoitovaihtoehtoon ennen suunniteltua raskautta.

Imetys:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat):

Koska CoAprovel-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei CoAprovel-valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoista lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

Ei tiedetä, erittyvätkö irbesartaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet irbesartaanin tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suurten tiatsidiannosten aiheuttama voimakas diureesi voi estää maidontuotannon. CoAprovel-valmisteen käyttöä imetysaikana ei suositella. Jos CoAprovel-valmistetta käytetään imetysaikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä.

Hedelmällisyys:

Irbesartaani vaikutti hoidettujen rottien ja niiden jälkeläisten hedelmällisyyteen vasta annoksilla, jotka aiheuttivat parentaalisen toksisuuden ensimmäiset merkit (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella CoAprovel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että verenpainelääkitys voi aiheuttaa ajoittaista huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmiste:

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 898 hypertensiopotilasta sai irbesartaania ja hydroklooritiatsidia erisuuruisina annoksina (vaihteluväli: 37,5 mg/6,25 mg–300 mg/25 mg), esiintyi 29,5 %:lla potilaista haittavaikutuksia. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat heitehuimaus (5,6 %), väsymys (4,9 %), pahoinvointi tai oksentelu (1,8 %) ja epänormaali virtsaaminen (1,4 %). Lisäksi tutkimuksissa havaittiin yleisinä veren ureatypen (BUN) (2,3 %), kreatiinikinaasiarvon (1,7 %) ja kreatiniiniarvon (1,1 %) nousua.

Taulukossa 1 esitetään spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia ja niitä haittavaikutuksia, joita havaittiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$ – $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Lumekontrolloitujen tutkimusten haittavaikutukset ja spontaanit raportit

<i>Tutkimukset:</i>	Yleiset:	veren ureatyyppi-, kreatiniini- ja kreatiinikinaasiarvon nousu
	Melko harvinaiset:	seerumin kalium- ja natriumarvon lasku
<i>Sydän:</i>	Melko harvinaiset:	pyörtyminen, hypotensio, takykardia, turvotus
<i>Hermosto:</i>	Yleiset:	huimaus
	Melko harvinaiset:	asentohuimaus
	Tuntematon:	päänsärky
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>	Tuntematon:	korvien soiminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	Tuntematon:	yskä
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Yleiset:	pahoinvointi/oksentelu
	Melko harvinaiset:	ripuli
	Tuntematon:	dyspepsia, makuhäiriöt
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	Yleiset:	virtsaamishäiriöt
	Tuntematon:	munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta yksittäisillä riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Melko harvinaiset:	raajojen turvotus
	Tuntematon:	nivelkipu, lihaskipu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	Tuntematon:	hyperkalemia
<i>Verisuonisto:</i>	Melko harvinaiset:	punoitus (flushing)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Yleiset:	väsymys
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	Tuntematon:	harvoja tapauksia yliherkkyyssreaktioita, kuten angioedeemaa, ihottumaa, nokkosihottumaa
<i>Maksa ja sappi:</i>	Melko harvinaiset:	keltaisuus
	Tuntematon:	maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	Melko harvinaiset:	sukupuolitoimintojen häiriöt, libidon muutokset
-----------------------------------	--------------------	---

Lisätietoa kummastakin komponentista: edellä lueteltujen yhdistelmävalmisteen käyttöön liittyneiden haittavaikutusten lisäksi CoAprovel-hoitoon voi liittyä myös muita haittavaikutuksia, joita on aikaisemmin todettu jommallakummalla komponentilla yksinään. Alla olevissa taulukoissa 2 ja 3 esitetään haittavaikutuksia, joita on raportoitu jommallakummalla komponentilla yksinään.

Taulukko 2: Pelkän **irbesartaanin** käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia

<i>Veri ja imukudos:</i>	Tuntematon:	anemia, trombosytopenia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Melko harvinaiset	rintakipu
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	Tuntematon:	anafylaktinen reaktio mukaan lukien anafylaktinen sokki
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	Tuntematon	hypoglykemia
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Harvinaiset	suoliston angioedeema

Taulukko 3: Pelkän **hydroklooritiatsidin** käytön aikana on todettu seuraavia haittavaikutuksia

<i>Tutkimukset:</i>	Tuntematon:	elektrolyyttitasapainon häiriöt (myös hypokalemia ja hyponatremia, ks. kohta 4.4), hyperurikemia, glukosuria, hyperglykemia, kolesterolin ja triglyseridiarvojen nousu
<i>Sydän:</i>	Tuntematon:	sydämen rytmihäiriöt
<i>Veri ja imukudos:</i>	Tuntematon:	aplastinen anemia, luuydinlama, neutropenia/agranulosytoosi, hemolyytinen anemia, leukopenia, trombosytopenia
<i>Hermosto:</i>	Tuntematon:	kiertohuimaus, parestesia, pyöräily, levottomuus
<i>Silmät:</i>	Tuntematon:	ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisena näkeminen (ksantopsia), äkillinen likitaitoisuus ja sekundaarinen äkillinen ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina:</i>	Hyvin harvainen:	akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon:	hengitysvaikeudet (myös pneumoniitti ja keuhkopökö)
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Tuntematon:	haimatulehdus, anoreksia, ripuli, ummetus, mahaärsytys, sylkirauhastulehdus, ruokahaluttomuus
<i>Munaiset ja virtsatie:</i>	Tuntematon:	interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriöt
<i>Iho ja ihonalainen kudos:</i>	Tuntematon:	anafylaktiset reaktiot, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, nekrotisoiva verisuonitulehdus (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti), ihon <i>lupus erythematosuksen</i> kaltaiset ihoreaktiot, ihon <i>lupus erythematosuksen</i> uudelleenaktivoituminen, valoherkkyyssreaktiot, ihottuma, nokkosihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Tuntematon:	heikkous, lihasspasmit
<i>Verisuonisto:</i>	Tuntematon:	asentohypotensio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Tuntematon:	kuume
<i>Maksa ja sappi:</i>	Tuntematon:	keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	Tuntematon:	masennus, unihäiriöt
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja</i>	Tuntematon	ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Hydroklooritiatsidin annoksesta riippuvat haittatapahtumat (erityisesti elektrolyytitasapainon häiriöt) voivat lisääntyä, kun hydroklooritiatsidin annosta nostetaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Spesifistä informaatiota CoAprovel-yliannostuksen hoidosta ei ole. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Hoito riippuu lääkkeen nauttimisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa lääkehiilellä. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia tulee seurata säännöllisesti. Jos ilmaantuu hypotensiota, potilas tulee asettaa makuuasentoon ja antaa nopeasti suola- ja nestekorvaushoito.

Irbesartaaniyliannoksen todennäköisimpiä oireita voidaan odottaa olevan hypotensio ja takykardia; myös bradykardiaa saattaa esiintyä.

Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyy elektrolyyttivaje (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja kuivuminen voimakkaan diureesin seurauksena. Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettävien digitaalisglykosidien tai eräiden rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä sydämen rytmihäiriöitä.

Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -reseptorin salpaajat, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C09DA04

Vaikutusmekanismi

CoAprovel on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, irbesartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään.

Irbesartaani on tehokas, suun kautta annettuna aktiivinen ja selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (AT₁ alatyypin) salpaaja. Se todennäköisesti estää angiotensiini II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini II:n alkuperästä tai synteetisistä riippumatta. Angiotensiini II (AT₁) -reseptoreiden selektiivinen salpaus nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini II -tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkittävästi vaikutusta suositelluilla annoksilla potilaille, joilla ei ole elektrolyyttihäiriöriskiä (ks.

kohdat 4.4 ja 4.5). Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), entsyymiä, joka tuottaa angiotensiini II:ta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse toimiakseen metabolista aktivaatiota.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanisme ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien takaisinimeytymiseen munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin.

Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasmavolyymiä, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin erittymistä ja lisää sitä kautta virtsan kaliumin ja bikarbonaatin hukkaa ja alentaa seerumin kaliumia. Irbesartaanin samanaikainen käyttö pyrkii estämään diureettien aiheuttamaa kaliuminhukkaa ilmeisesti salpaamalla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän.

Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa 2 tunnin kuluessa ja huippuvaikutus saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua ja vaikutus kestää noin 6-12 tuntia.

Yhdistelmähoito hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin hoitoannoksilla laskee verenpainetta additiivisesti annoksen mukaan. Kun kerran päivässä annettavaan 300 mg:n irbesartaaniannokseen lisätään 12,5 mg hydroklooritiatsidia potilaille, joilla verenpaine ei ollut riittävän tehokkaasti hallinnassa pelkällä 300 mg:lla irbesartaania, plasebo-korjatun diastolisen verenpaineen lasku lisääntyi vähintään (24 h annostuksen jälkeen) 6,1 mmHg. Annettaessa 300 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmää plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen paine laski kaiken kaikkiaan jopa 13,6/11,5 mmHg.

Pienellä potilasmäärällä (7 potilasta tutkituista 22 potilaasta) saadun kliinisen tutkimustuloksen mukaan yhdistelmävalmisteen annoksen nostaminen 300 mg:aan irbesartaania / 25 mg:aan hydroklooritiatsidia voi laskea verenpainetta niillä potilailla, jotka eivät saa riittävää vastetta 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältävällä valmisteella. Näillä potilailla inkrementaalinen verenpainetta laskeva vaikutus havaittiin 13,3 mmHg systolisen verenpaineen laskuna ja 8,3 mmHg diastolisen verenpaineen laskuna.

Annettaessa 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä plasebolla korjattu systolinen/diastolinen paine aleni keskimäärin vähintään 12,9/6,9 mmHg (24 h annostuksen jälkeen) potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea hypertensio. Huippuvaikutukset ilmaantuivat 3–6 tunnin kuluttua. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan 150 mg:n irbesartaanin ja 12,5 mg:n hydroklooritiatsidin yhdistelmä kerran päivässä annettuna sai aikaan jatkuvan verenpaineen laskun 24 tunniksi. Keskimääräinen 24 tunnin plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen verenpaineen lasku oli 15,8/10,0 mmHg. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan CoAprovel 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 100 %. Vastaanotoilla mansetilla suoritetuissa mittauksissa CoAprovel 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 68 % ja CoAprovel 300 mg/12,5 mg -valmisteen 76 %. Näissä 24 tunnin vaikutuksissa ei havaittu liian voimakasta maksimaalista verenpaineen laskua ja nämä vaikutukset olivat koko kerta-annostelujakson ajan turvallisen ja tehokkaan verenpaineen laskun mukaiset.

Ellei 25 mg hydroklooritiatsidia yksinään alentanut verenpainetta riittävästi, irbesartaanin lisääminen voimisti plasebolla vähennettyä systolisen/diastolisen keskimääräistä alenemaa 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa ensimmäisen annoksen jälkeen ja merkittävästi 1–2 viikon kuluessa ja maksimivaikutus saavutetaan 6–8 viikon kuluttua. Pitkäaikaisissa seurantatutkimuksissa irbesartaanin/hydroklooritiatsidin vaikutus säilyi yli vuoden ajan. Vaikka CoAprovel-valmisteella ei ole erityisesti tutkittu rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutusta morbiditeettiin ja mortaliteettiin ei ole tutkittu. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikaiskäyttö vähentää kardiovaskulaarista mortaliteettia ja morbiditeettia.

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuta CoAprovel-valmisteen vasteeseen. Mustaihoisten potilaiden hoitovaste on huomattavasti heikompi pelkkää irbesartaania annettaessa, samoin kuin muitakin reniini-

angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita käytettäessä. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen (esim. 12,5 mg päivässä) kanssa, mustaihoisilla antihypertensiivinen vaste on lähes sama kuin valkoihoisilla.

Kliininen teho ja turvallisuus

CoAprovel-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaikean hypertension (istuen mitattu diastolinen verenpaine ≥ 110 mmHg) ensimmäisenä hoitona 8 viikon satunnaistetussa, vaikuttavalla lääkkeellä kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 697 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko irbesartaania/hydroklooritiatsidia (150 mg/12,5 mg) tai pelkkää irbesartaania (150 mg) saavaan ryhmään, ja viikon kuluttua kaikkien potilaiden annostusta suurennettiin systemaattisesti (ennen kuin vastetta pienempään annostukseen oli arvioitu), irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä tasolle 300 mg/25 mg ja irbesartaaniryhmässä 300 mg:aan.

Tutkimukseen otetuista potilaista 58 % oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 52,5 vuotta, ja 65 vuotta täyttäneitä oli 13 % ja 75 vuotta täyttäneitä vain 2 %. Potilaista 12 prosentilla oli diabetes, 34 prosentilla oli hyperlipidemia, ja yleisin kardiovaskulaarisairaus oli stabiili angina pectoris, joka oli todettu 3,5 prosentilla potilaista.

Tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata niiden potilaiden osuutta, joiden istuen mitattu diastolinen verenpaine (SeDBP) oli saatu hallintaan (SeDBP < 90 mmHg) viidennellä hoitoviikolla. SeDBP-arvon < 90 mmHg (alhaisimman pitoisuuden aikana mitattu nk. trough-arvo) saavutti 47,2 % yhdistelmähoitoa saaneista ja 33,2 % pelkkää irbesartaania saaneista potilaista ($p = 0,0005$). Verenpaineen lähtöarvo oli kummassakin hoitoryhmässä noin 172/113 mmHg (keskiarvo), ja viiden viikon kuluttua istuen mitattu verenpaine (SeSBP/SeDBP) oli laskenut irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä 30,8/24,0 mmHg ja irbesartaaniryhmässä 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Haittavaikutukset ja niiden ilmaantuvuus olivat yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla samanlaisia kuin monoterapiaa saaneilla. Kummassakaan hoitoryhmässä ei esiintynyt yhtään pyörtymistapausta 8 viikon hoitajakson aikana. Yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä raportoitiin haittavaikutuksena hypotensiota 0,6 prosentilla ja monoterapiaa saaneessa ryhmässä 0 prosentilla potilaista, ja huimausta raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 2,8 prosentilla ja monoterapiaryhmässä 3,1 prosentilla potilaista.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin

haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä:

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten ($\sim 25\,000$ mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella ($\sim 100\,000$ mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin samanaikaisella annolla ei ole vaikutusta kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

Imeytyminen

Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi ovat oraalisesti tehokkaita aineita eivätkä vaadi biotransformaatiota aktivoituaakseen. CoAprovelin oraalisien annosten jälkeen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on irbesartaanilla 60–80 % ja hydroklooritiatsidilla 50–80 %. Ruoka ei vaikuta CoAprovelin biologiseen hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa irbesartaanin oraalisien annosten jälkeen ja 1–2,5 tunnissa hydroklooritiatsidin annosten jälkeen.

Jakautuminen

Irbesartaani sitoutuu plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Irbesartaanin jakautumistilavuus on 53–93 litraa. Hydroklooritiatsidi sitoutuu plasman proteiineihin 68 %, ja sen jakautumistilavuus on 0,83–1,14 l/kg.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10–600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg; tämän ilmiön mekanisme ei tunneta. Kokonaispuhdistuma on 157–176 ml/min, ja maksan puhdistuma on 3,0–3,5 ml/min. Irbesartaanin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 11–15 tuntia. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani ($< 20\%$) kertyy rajoitetusti plasmaan toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisaikassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC- ja $C_{\max}$ -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18–40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen. Hydroklooritiatsidin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 5–15 tuntia.

Biotransformaatio

¹⁴C-merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80–85 % kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6 %). *In vitro* -tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymien CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

Eliminaatio

Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ¹⁴C-merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20 % erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu vaan eliminoituu nopeasti munuaisten kautta. Vähintään 61 % suun kautta annetusta annoksesta eliminoituu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan mutta ei veri-aivoestettä, ja se erittyy äidinmaitoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi munuaisten vajaatoiminta- ja hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisajan ilmoitettiin kohonneen 21 tuntiin.

Maksan vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa. Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän potentiaalista toksisuutta oraalisen annon jälkeen arvioitiin rotilla ja makakeilla suoritetuissa 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa. Toksikologisilla löydöksillä ei havaittu olevan merkitystä terapeuttiseen käyttöön ihmisillä. Seuraavia muutoksia, joita havaittiin irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saavilla rotilla ja makakeilla annoksilla 10/10 ja 90/90 mg/kg/vrk, todettiin esiintyneen myös toisella näistä kahdesta lääkkeestä yksinään ja/tai aiheutuneen verenpaineen laskusta (merkitseviä toksikologisia interaktioita ei havaittu):

- munuaismuutokset, lievä seerumin urean ja kreatiniinin nousu ja jukstaglomerulaaristen solujen hyperplasia/hypertrofia. Nämä ovat suoria seurauksia irbesartaanin interaktioista reniini-angiotensiinijärjestelmän kanssa.
- lieviä punasoluparametrien laskuja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti)
- mahan limakalvon värimuutoksia, haavoja ja mahan limakalvon fokaalista nekroosia havaittiin muutamilla rotilla 6 kuukauden toksisuustutkimuksissa, joissa irbesartaaniannos oli 90 mg/kg/vrk, hydroklooritiatsidiannos 90 mg/kg/vrk ja irbesartaani/hydroklooritiatsidiannos 10/10 mg/kg/vrk. Näitä leesioita ei havaittu makakeilla.
- seerumin kaliumin hydroklooritiatsidista johtuva lasku ja sen osittainen estyminen, kun hydroklooritiatsidi annettiin yhdessä irbesartaanin kanssa.

Suurin osa yllä mainituista vaikutuksista näyttää johtuvan irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta (estää angiotensiini II:n inhihoivan vaikutuksen reniinin vapautumiseen ja stimuloi samalla reniiniä tuottavia soluja) ja esiintyvän myös ACE:n estäjillä. Näillä löydöksillä ei näytä olevan merkitystä käytettäessä irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää terapeuttisina annoksina ihmisillä.

Teratogeenisiä vaikutuksia ei tavattu rotilla, jotka saivat irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää emolle toksisina annoksina. Irbesartaanin/hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutuksia fertilitettiin ei ole tutkittu eläinkokeissa, koska ei ole viitteitä eläinten tai ihmisten fertilitettiin kohdistuvasta haittavaikutuksesta irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla yksinään. Toinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja vaikutti kuitenkin eläinkokeissa fertilitetiiparametreihin yksinään.

annettuna. Näitä vaikutuksia havaittiin myös tämän muun angiotensiini II -reseptorin salpaajan alhaisilla annoksilla, kun se annettiin hydroklooritiatsidikombinaationa.

Osoitusta irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta ei ollut. Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin karsinogeenisuutta yhdistelmänä ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Irbesartaani

Irbesartaanin epänormaalia systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (≥ 250 mg/kg/vrk rotilla ja ≥ 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punasoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset (≥ 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaklomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ≥ 90 mg/kg/vrk, makakeilla ≥ 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta. Käytettäessä irbesartaania ihmisillä terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaklomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä. Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä. Edes sellaiset suun kautta annetut annokset, jotka aiheuttivat jonkinasteista parentaalista toksisuutta (50–650 mg/kg/vrk), myös kuolleisuutta suurimmalla annoksella, eivät vaikuttaneet naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn merkitsevästi. Merkitsevää vaikutusta keltarauhasten, implantoituneiden sikiöiden tai elävien sikiöiden lukumäärään ei todettu. Irbesartaani ei vaikuttanut jälkeläisten eloonjäämiseen, kehitykseen eikä lisääntymiseen. Radioaktiivisesti merkittyä irbesartaania todettiin eläintutkimuksissa rotan ja kaniinin sikiöissä. Irbesartaani erittyi imettävien rottien maitoon.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaniineilla havaittiin keskenmenoja tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta, mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kaniinilla.

Hydroklooritiatsidi

Genotoksisista tai karsinogeenisista vaikutuksista on kiistanalaista näyttöä, joka on havaittu eräissä kokeellisissa malleissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa

Kroskarmelloosinatrium

Hypromelloosi

Piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi

Titaanidioksidi

Makrogoli 3000

Punainen ja keltainen rautaoksidi
Karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kotelo, jossa on 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 56 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 84 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 98 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa
PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. lokakuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. lokakuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CoAprovel 300 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 53,3 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunainen, kaksoiskupera, soikeanmuotoinen, jossa on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2788.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Tämä kiinteä annoskombinaatio on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan pelkällä irbesartaanilla tai pelkällä hydroklooritiatsidilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

CoAprovel voidaan ottaa kerran päivässä ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Annoksen titraamista yksittäisillä aineilla (irbesartaani ja hydroklooritiatsidi) voidaan suositella.

Kun on kliinisesti tarkoituksenmukaista, suoraa muuttamista monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa pelkällä hydroklooritiatsidilla tai pelkällä 150 mg:n irbesartaaniannoksella.
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 300 mg:n irbesartaaniannoksella tai CoAprovel 150 mg/12,5 mg -valmisteella.
- CoAprovel 300 mg/25 mg voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa CoAprovel 300 mg/12,5 mg -valmisteella.

Annoksia yli 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä ei suositella.

Tarvittaessa CoAprovel voidaan antaa muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Hydroklooritiatsidikomponentin vuoksi CoAprovel-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Loopdiureetit ovat tässä suhteessa

tiatsideja parempia. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaisten kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

CoAprovel ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. CoAprovelin annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

CoAprovel-valmisteen annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iäkkäille.

Pediatriset potilaat

CoAprovel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu, joten valmisteen käyttöä näille ikäryhmille ei suositella. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille sulfonamideille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos)
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappiteiden tukkeutumisesta aiheutuva maksakirroosi ja kolestaasi
- CoAprovel-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypotensio – volyymin vaje: CoAprovel-hoitoon on harvoin liittynyt oireista hypotensiota hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ole muita hypotension riskitekijöitä. Oireista hypotensiota voi ilmetä potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen CoAprovel-hoidon aloittamista.

Munuaisvaltimoahtaus – renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtaus tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtaus ja joita hoidetaan ACE:n estäjillä tai angiotensiini II-reseptorin salpaajilla. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu CoAprovel-hoidon yhteydessä, samanlaista vaikutusta voidaan olettaa esiintyvän.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappotason säännöllistä seurantaa. CoAprovelin käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla. CoAprovel-valmistetta ei tule käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Tiatsididiureettiin liittyvää atotemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min. Tätä

kiinteää annoskombinaatiota voidaan antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min, mutta < 60 ml/min).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto: On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Maksan vajaatoiminta: tiatsideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta tai progressiivinen maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt voivat aiheuttaa maksakooman. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden CoAprovel-hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästennoosia tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi CoAprovel-valmisteen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset: tiatsidihoito voi heikentää glukoosinsietoa. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana. Irbesartaani saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa etenkin potilaille, joilla on diabetes. Jos potilas käyttää insuliinia tai diabeteslääkkeitä, on harkittava asianmukaista veren glukoosipitoisuuden seurantaa. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annosta on mahdollisesti muutettava tarvittaessa (ks. kohta 4.5).

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousu on liitetty tiatsididiureettihoitoon, mutta CoAprovel-valmisteessa olevan 12,5 mg:n annoksen on ilmoitettu vaikuttavan niihin vain vähän tai ei lainkaan. Joillakin potilailla voi esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt: seerumin elektrolyytit tulee määrittää tietyin väliajoin kuten kaikilla diureetteja saavilla potilailla.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemiaa, hyponatremiaa ja hypokloreemista alkaloosia). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai kouristukset, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja gastrointestinaalihäiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu.

Vaikka hypokalemia voi kehittyä tiatsididiureettien käytön yhteydessä, irbesartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureetin aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi tai voimakas diureesi tai jotka eivät ole saaneet suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai saavat samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa. Toisaalta CoAprovel-valmisteen irbesartaanikomponentin vaikutuksesta saattaa esiintyä hyperkalemiaa, erityisesti munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminnan ja diabetes mellituksen yhteydessä. Riskipotilaiden seerumin kaliumia tulee seurata riittävästi. Samanaikaisesti CoAprovel-hoidon kanssa kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita tulee käyttää varovaisuutta noudattaen (ks. kohta 4.5).

Ei ole viitteitä siitä, että irbesartaani vähentäisi tai estäisi diureetin aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidi voi vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumin nousua ilman tiedossa olevia kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä. Selvä hyperkalsemia voi viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidilääkitys tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi johtaa hypomagnesemiaan.

Suoliston angioedeema: Suoliston angioedemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II-reseptorin antagonisteilla mukaan lukien CoAprovel (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II-reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, CoAprovel-valmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Litium: CoAprovel-valmisteen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dopingtesti: tämän lääkevalmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen analyysituloksen.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE:n estäjähoitoon tai angiotensiini II -reseptorin salpaajahoitoon liittynyt akuuttia hypotensiota, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.5). Kuten yleensäkin verenpainealääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Yliherkkyysoireet hydroklooritiatsidille ovat keskimääräistä yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa allergia tai keuhkoastma.

LED-taudin pahenemisvaiheita tai aktivoitumista on ilmoitettu tiatsididiureettien käytön yhteydessä. Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on raportoitu herkistymistä auringonvalolle (ks. kohta 4.8).

Hoito suositellaan lopetettavan, jos reaktioita auringonvalolle herkistymisestä esiintyy. Jos diureetin käyttöä pidetään edelleen välttämättömänä, altistuvat ihoalueet suositellaan suojattavan auringonvalolta tai keinotekoiselta UVA-säteilyltä.

Raskaus: Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainealääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkehoito (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Suonikalvon effuusio, äkillinen likitaitoisuus ja sekundaarinen äkillinen ahdaskulmaglaukooma: Sulfonamidilääkkeet tai sulfonamidijohdokset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likitaitoisuuteen ja äkilliseen ahdaskulmaglaukoomaan. Vaikka hydroklooritiatsidi on sulfonamidi, sen käytön yhteydessä on toistaiseksi ilmoitettu vain yksittäisiä äkillisiä ahdaskulmaglaukoomatapauksia. Oireita ovat näöntarkkuuden äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, ja oireet ilmenevät tyypillisesti lääkehoidon aloittamista seuraavien tuntien tai viikkojen kuluessa. Hoitamattomana äkillinen ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijaisena hoitona on lääkehoidon lopettaminen mahdollisimman nopeasti. Jos silmänpainetta ei saada hallintaan, on ehkä harkittava kiireellistä lääketieteellistä tai leikkaushoitoa. Äkillisen ahdaskulmaglaukooman mahdollinen riskitekijä on mm. aiemmin ilmennyt sulfonamidi- tai penisilliiniallergia (ks. kohta 4.8).

Apuaineet:

CoAprovel 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyyshäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

CoAprovel 300 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ei-melanoomatyypin ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypin ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkeittävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypin ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypin ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttäviä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypin ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna.

Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, CoAprovel-valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainelääkkeet: CoAprovel-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus voi lisääntyä käytettäessä samanaikaisesti muita verenpainelääkkeitä. Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi (annoksia *ad* 300 mg irbesartaania/25 mg hydroklooritiatsidia) on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, mukaan lukien kalsiuminestäjien ja beetasalpaajien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja lisätä hypotension riskiä irbesartaanihoidon alussa tiatsididiureettien käytöstä riippumatta, ellei volyymivajetta ensin korjata (ks. kohta 4.4).

Aliskireenivalmisteet tai ACE:n estäjät: Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi todettu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Lisäksi tiatsidit vähentävät litiumin puhdistumaa munuaisissa, joten CoAprovel-valmisteen käyttöön voi liittyä litiumtoksisuuden riski. Näin ollen litiumin ja CoAprovel-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Kaliumiin vaikuttavat lääkkeet: irbesartaanin kaliumia säästävä teho voi heikentää hydroklooritiatsidin kaliumdepleetiovaikutusta. Muiden lääkevalmisteiden, joihin liittyy kaliumhukkaa ja hypokalemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, ulostuslääkkeet, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyyliipenisilliinatrium), voidaan olettaa kuitenkin vahvistavan hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin. Toisaalta muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolankorvikkeen tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien lääkkeiden (esim. hepariinatrium) samanaikainen käyttö voi kuitenkin nostaa seerumin kaliumpitoisuutta. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan riskipotilailla (ks. kohta 4.4).

Lääkkeet, joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat: ajoittaista seerumin kaliumin seuraamista suositellaan silloin kun CoAprovel -hoidon kanssa samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita (esim. digitalisglykosideja, rytmihäiriölääkkeitä), joihin seerumin kaliumtason häiriöt vaikuttavat.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä.

Kuten ACE:n estäjien kohdalla, angiotensiini II -reseptorin salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen, mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan, riskiä ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta, erityisesti potilailla, joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteensaannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjain hoidon aikana.

Repaglinidi: irbesartaani voi estää OATP1B1:n toimintaa. Eräässä kliinisessä tutkimuksessa ilmoitettiin, että irbesartaani suurensi repaglinidin (OATP1B1:n substraatti) C_{max} -arvoa 1,8-kertaisesti ja AUC-arvoa 1,3-kertaisesti, kun se annettiin 1 tunti ennen repaglinidia. Toisessa tutkimuksessa ei ilmoitettu oleellista farmakokineettistä yhteisvaikutusta, kun näitä kahta lääkettä annettiin samanaikaisesti. Diabeteslääkityksen kuten repaglinidin annosta on siis mahdollisesti muutettava (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymin vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti varfariinin, CYP2C9-isoentsyymin kautta metaboloituvan lääkkeen, kanssa. CYP2C9-entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

Lisätietoja hydroklooritiatsidin interaktioista: seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi aiheuttaa interaktion tiatsididiureettien kanssa:

Alkoholi: ortostaattinen hypotensio voi voimistua.

Diabeteslääkkeet (tablettimuotoiset ja insuliinit): diabeteslääkkeen annostusta saatetaan joutua muuttamaan (ks. kohta 4.4).

Kolestyramiini ja kolestipoliresiinit: anioninvaihtajahartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä. CoAprovel pitää ottaa vähintään tuntia ennen tai neljä tuntia näiden lääkevalmisteiden jälkeen.

Kortikosteroidit, ACTH: elektrolyyttidepleetio, etenkin hypokalemia, voi lisääntyä.

Digitalisglykosidit: hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa aiheuttava tiatsidi voi lisätä digitaliksen aiheuttamia sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.4).

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID): ei-steroidisten anti-inflammatoristen lääkkeiden anto voi joillakin potilailla vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja antihypertensiivistä vaikutusta.

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini): pressoriamiinien vaikutus voi vähetä, mutta ei siinä määrin, etteikö niitä voitaisi käyttää.

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini): nondepolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutus voi voimistua hydroklooritiatsidin vaikutuksesta.

Kihtilääkkeet: kihtilääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan, koska hydroklooritiatsidi voi nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfiinipyratsonin annostusta voidaan joutua lisäämään. Tiatsididiureetin samanaikainen käyttö voi lisätä allopuriiniyliherkkyyksireaktioiden esiintyvyyttä.

Kalsiumsuolat: tiatsididiureetit voivat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta erittymisen vähetessä. Jos potilaalle on määrättävä kalsiumlisää tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoito), seerumin kalsiumpitoisuutta tulee seurata ja kalsiumin annostusta muuttaa sen mukaisesti.

Karbamatsepiini: karbamatsepiinin ja hydroklooritiatsidin samanaikaiseen käyttöön on yhdistetty oireisen hyponatremian riski. Näiden lääkeaineiden samanaikaisessa käytössä on seurattava elektrolyyttiarvoja. Mahdollisuuksien mukaan tulisi käyttää jonkin toisen lääkeaineryhmän diureettia.

Muut interaktiot: tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidien hyperglykeemistä vaikutusta. Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, beperideeni) voivat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahalaukun tyhjentymistä. Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutuksien riskiä. Tiatsidit voivat vähentää sytostaattien munuaiserytystä (esim. syklofosfamidi, metotrekseatti) ja vahvistaa niiden myelosuppressiivisia vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat):

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkytys.

Altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee,

kallon luutuminen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi:

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Koska CoAprovel sisältää hydroklooritiatsidia, ei sitä suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Hoito tulee vaihtaa toiseen sopivaan hoitovaihtoehtoon ennen suunniteltua raskautta.

Imetys:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ATR-salpaajat):

Koska CoAprovel-valmisteeseen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei CoAprovel-valmisteeseen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoista lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

Ei tiedetä, erittyvätkö irbesartaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet irbesartaanin tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suurten tiatsidiannosten aiheuttama voimakas diureesi voi estää maidontuotannon. CoAprovel-valmisteeseen käyttöä imetysaikana ei suositella. Jos CoAprovel-valmistetta käytetään imetysaikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä.

Hedelmällisyys:

Irbesartaani vaikutti hoidettujen rottien ja niiden jälkeläisten hedelmällisyyteen vasta annoksilla, jotka aiheuttivat parentaalisen toksisuuden ensimmäiset merkit (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella CoAprovel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että verenpainelääkitys voi aiheuttaa ajoittaista huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmiste:

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 898 hypertensiopotilasta sai irbesartaania ja hydroklooritiatsidia erisuuruisina annoksina (vaihteluväli: 37,5 mg/6,25 mg–300 mg/25 mg), esiintyi 29,5 %:lla potilaista haittavaikutuksia. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat heitehuimaus (5,6 %), väsymys (4,9 %), pahoinvointi tai oksentelu (1,8 %) ja epänormaali virtsaaminen (1,4 %). Lisäksi tutkimuksissa havaittiin yleisinä veren ureatypen (BUN) (2,3 %), kreatiinikinaasiarvon (1,7 %) ja kreatiniiniarvon (1,1 %) nousua.

Taulukossa 1 esitetään spontaanisti raportoituja haittavaikutuksia ja niitä haittavaikutuksia, joita havaittiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$ – $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Lumekontrolloitujen tutkimusten haittavaikutukset ja spontaanit raportit

<i>Tutkimukset:</i>	<i>Yleiset:</i>	veren ureatyyppi-, kreatiniini- ja kreatiinikinaasiarvon nousu
	<i>Melko harvinaiset:</i>	seerumin kalium- ja natriumarvon lasku
<i>Sydän:</i>	<i>Melko harvinaiset:</i>	pyörtyminen, hypotensio, takykardia, turvotus
<i>Hermosto:</i>	<i>Yleiset:</i>	huimaus
	<i>Melko harvinaiset:</i>	asentohuimaus
	<i>Tuntematon:</i>	päänsärky
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>	<i>Tuntematon:</i>	korvien soiminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	<i>Tuntematon:</i>	yskä
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	<i>Yleiset:</i>	pahoinvointi/oksentelu
	<i>Melko harvinaiset:</i>	ripuli
	<i>Tuntematon:</i>	dyspepsia, makuhäiriöt
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	<i>Yleiset:</i>	virtsaamishäiriöt
	<i>Tuntematon:</i>	munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta yksittäisillä riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	<i>Melko harvinaiset:</i>	raajojen turvotus
	<i>Tuntematon:</i>	nivelkipu, lihaskipu
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	<i>Tuntematon:</i>	hyperkalemia
<i>Verisuonisto:</i>	<i>Melko harvinaiset:</i>	punoitus (flushing)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	<i>Yleiset:</i>	väsymys
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	<i>Tuntematon:</i>	harvoja tapauksia yliherkkyysoireita, kuten angioedeemaa, ihottumaa, nokkosihottumaa
<i>Maksa ja sappi:</i>	<i>Melko harvinaiset:</i>	keltaisuus
	<i>Tuntematon:</i>	maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

<i>Sukupuolielimet ja rinnat:</i>	Melko harvinaiset:	sukupuolitoimintojen häiriöt, libidon muutokset
-----------------------------------	--------------------	---

Lisätietoa kummastakin komponentista: edellä lueteltujen yhdistelmävalmisteen käyttöön liittyneiden haittavaikutusten lisäksi CoAprovel-hoitoon voi liittyä myös muita haittavaikutuksia, joita on aikaisemmin todettu jommallakummalla komponentilla yksinään. Alla olevissa taulukoissa 2 ja 3 esitetään haittavaikutuksia, joita on raportoitu jommallakummalla komponentilla yksinään.

Taulukko 2: Pelkän **irbesartaanin** käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia

<i>Veri ja imukudos:</i>	Tuntematon:	anemia, trombosytopenia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Melko harvinaiset	rintakipu
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	Tuntematon:	anafylaktinen reaktio mukaan lukien anafylaktinen sokki
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	Tuntematon	hypoglykemia
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Harvinaiset	suoliston angioedeema

Taulukko 3: Pelkän **hydroklooritiatsidin** käytön aikana on todettu seuraavia haittavaikutuksia

<i>Tutkimukset:</i>	Tuntematon:	elektrolyyttitasapainon häiriöt (myös hypokalemia ja hyponatremia, ks. kohta 4.4), hyperurikemia, glukosuria, hyperglykemia, kolesterolin ja triglyseridiarvojen nousu
<i>Sydän:</i>	Tuntematon:	sydämen rytmihäiriöt
<i>Veri ja imukudos:</i>	Tuntematon:	aplastinen anemia, luuydinlama, neutropenia/agranulosytoosi, hemolyytinen anemia, leukopenia, trombosytopenia
<i>Hermosto:</i>	Tuntematon:	kiertohuimaus, parestesia, pyöräily, levottomuus
<i>Silmät:</i>	Tuntematon:	ohimenevä näön hämärtyminen, keltaisena näkeminen (ksantopsia), äkillinen likitaitoisuus ja sekundaarinen äkillinen ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina:</i>	Hyvin harvainen:	akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon:	hengitysvaikeudet (myös pneumoniitti ja keuhkopöhö)
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	Tuntematon:	haimatulehdus, anoreksia, ripuli, ummetus, mahaärsytys, sylkirauhastulehdus, ruokahaluttomuus
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	Tuntematon:	interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriöt
<i>Iho ja ihonalainen kudos:</i>	Tuntematon:	anafylaktiset reaktiot, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, nekrotisoiva verisuonitulehdus (vaskuliitti, kutaaninen vaskuliitti), ihon <i>lupus erythematosuksen</i> kaltaiset ihoreaktiot, ihon <i>lupus erythematosuksen</i> uudelleenaktivoituminen, valoherkkyysoireet, ihottuma, nokkosihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Tuntematon:	heikkous, lihasspasmit
<i>Verisuonisto:</i>	Tuntematon:	asentohypotensio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat:</i>	Tuntematon:	kuume
<i>Maksa ja sappi:</i>	Tuntematon:	keltatauti (intrahepaattinen kolestaattinen keltatauti)
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	Tuntematon:	masennus, unihäiriöt
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja</i>	Tuntematon	ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Hydroklooritiatsidin annoksesta riippuvat haittatapahtumat (erityisesti elektrolyytitasapainon häiriöt) voivat lisääntyä, kun hydroklooritiatsidin annosta nostetaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Spesifistä informaatiota CoAprovel-yliannostuksen hoidosta ei ole. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Hoito riippuu lääkkeen nauttimisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa lääkehiilellä. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia tulee seurata säännöllisesti. Jos ilmaantuu hypotensiota, potilas tulee asettaa makuuasentoon ja antaa nopeasti suola- ja nestekorvaushoito.

Irbesartaaniyliannoksen todennäköisimpiä oireita voidaan odottaa olevan hypotensio ja takykardia; myös bradykardiaa saattaa esiintyä.

Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyy elektrolyyttivaje (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja kuivuminen voimakkaan diureesin seurauksena. Yliannostuksen yleisimmät merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettävien digitaalisglykosidien tai eräiden rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä sydämen rytmihäiriöitä.

Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -reseptorin salpaajat, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C09DA04

Vaikutusmekanismi

CoAprovel on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, irbesartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään.

Irbesartaani on tehokas, suun kautta annettuna aktiivinen ja selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (AT₁ alatyypin) salpaaja. Se todennäköisesti estää angiotensiini II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini II (AT₁)-reseptoreiden selektiivinen salpaus nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini II -tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkittävästi vaikutusta suositelluilla annoksilla potilaille, joilla ei ole elektrolyyttihäiriöriskiä (ks.

kohdat 4.4 ja 4.5). Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), entsyymiä, joka tuottaa angiotensiini II:ta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse toimiakseen metabolista aktivaatiota.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismeja ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien takaisinimeytymiseen munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin.

Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasmavolyymia, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin erittymistä ja lisää sitä kautta virtsan kaliumin ja bikarbonaatin hukkaa ja alentaa seerumin kaliumia. Irbesartaanin samanaikainen käyttö pyrkii estämään diureettien aiheuttamaa kaliuminhukkaa ilmeisesti salpaamalla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän.

Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa 2 tunnin kuluessa ja huippuvaikutus saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua ja vaikutus kestää noin 6-12 tuntia.

Yhdistelmähoito hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin hoitoannoksilla laskee verenpainetta additiivisesti annoksen mukaan. Kun kerran päivässä annettavaan 300 mg:n irbesartaaniannokseen lisätään 12,5 mg hydroklooritiatsidia potilaille, joilla verenpaine ei ollut riittävän tehokkaasti hallinnassa pelkällä 300 mg:lla irbesartaania, plasebo-korjatun diastolisen verenpaineen lasku lisääntyi vähintään (24 h annostuksen jälkeen) 6,1 mmHg. Annettaessa 300 mg irbesartaanin ja 12,5 mg hydroklooritiatsidin yhdistelmää plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen paine laski kaiken kaikkiaan jopa 13,6/11,5 mmHg.

Pienellä potilasmäärällä (7 potilasta tutkituista 22 potilaasta) saadun kliinisen tutkimustuloksen mukaan yhdistelmävalmisteen annoksen nostaminen 300 mg:aan irbesartaania / 25 mg:aan hydroklooritiatsidia voi laskea verenpainetta niillä potilailla, jotka eivät saa riittävää vastetta 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia sisältävällä valmisteella. Näillä potilailla inkrementaalinen verenpainetta laskeva vaikutus havaittiin 13,3 mmHg systolisen verenpaineen laskuna ja 8,3 mmHg diastolisen verenpaineen laskuna.

Annettaessa 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia kerran päivässä plasebolla korjattu systolinen/diastolinen paine aleni keskimäärin vähintään 12,9/6,9 mmHg (24 h annostuksen jälkeen) potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea hypertensio. Huippuvaikutukset ilmaantuivat 3–6 tunnin kuluttua. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan 150 mg:n irbesartaanin ja 12,5 mg:n hydroklooritiatsidin yhdistelmä kerran päivässä annettuna sai aikaan jatkuvan verenpaineen laskun 24 tunniksi. Keskimääräinen 24 tunnin plasebolla vähennetty systolinen/diastolinen verenpaineen lasku oli 15,8/10,0 mmHg. Ambulatorisen verenpaine seurannan mukaan CoAprovel 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 100 %. Vastaanotoilla mansetilla suoritetuissa mittauksissa CoAprovel 150 mg/12,5 mg -valmisteen minimi- ja maksimivaikutuksen ero oli 68 % ja CoAprovel 300 mg/12,5 mg -valmisteen 76 %. Näissä 24 tunnin vaikutuksissa ei havaittu liian voimakasta maksimaalista verenpaineen laskua ja nämä vaikutukset olivat koko kerta-annostelujakson ajan turvallisen ja tehokkaan verenpaineen laskun mukaiset.

Ellei 25 mg hydroklooritiatsidia yksinään alentanut verenpainetta riittävästi, irbesartaanin lisääminen voimisti plasebolla vähennettyä systolisen/diastolisen keskimääräistä alenemaa 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa ensimmäisen annoksen jälkeen ja merkittävästi 1–2 viikon kuluessa ja maksimivaikutus saavutetaan 6–8 viikon kuluttua. Pitkäaikaisissa seurantalutkimuksissa irbesartaanin/hydroklooritiatsidin vaikutus säilyi yli vuoden ajan. Vaikka CoAprovel -valmisteella ei ole erityisesti tutkittu rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla.

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutusta morbiditeettiin ja mortaliteettiin ei ole tutkittu. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikaiskäyttö vähentää kardiovaskulaarista mortaliteettia ja morbiditeettia.

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuta CoAprovel-valmisteen vasteeseen. Mustaihoisten potilaiden hoitovaste on huomattavasti heikompi pelkkää irbesartaania annettaessa, samoin kuin muitakin reniini-

angiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita käytettäessä. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen (esim. 12,5 mg päivässä) kanssa, mustaihoisilla antihypertensiivinen vaste on lähes sama kuin valkoihoisilla.

Kliininen teho ja turvallisuus

CoAprovel-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaikean hypertension (istuen mitattu diastolinen verenpaine ≥ 110 mmHg) ensimmäisenä hoitona 8 viikon satunnaistetussa, vaikuttavalla lääkkeellä kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa. Yhteensä 697 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko irbesartaania/hydroklooritiatsidia (150 mg/12,5 mg) tai pelkkää irbesartaania (150 mg) saavaan ryhmään, ja viikon kuluttua kaikkien potilaiden annostusta suurennettiin systemaattisesti (ennen kuin vastetta pienempään annostukseen oli arvioitu), irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä tasolle 300 mg/25 mg ja irbesartaaniryhmässä 300 mg:aan.

Tutkimukseen otetuista potilaista 58 % oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 52,5 vuotta, ja 65 vuotta täyttäneitä oli 13 % ja 75 vuotta täyttäneitä vain 2 %. Potilaista 12 prosentilla oli diabetes, 34 prosentilla oli hyperlipidemia, ja yleisin kardiovaskulaarisairaus oli stabiili angina pectoris, joka oli todettu 3,5 prosentilla potilaista.

Tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata niiden potilaiden osuutta, joiden istuen mitattu diastolinen verenpaine (SeDBP) oli saatu hallintaan (SeDBP < 90 mmHg) viidennellä hoitoviikolla. SeDBP-arvon < 90 mmHg (alhaisimman pitoisuuden aikana mitattu nk. trough-arvo) saavutti 47,2 % yhdistelmähoitoa saaneista ja 33,2 % pelkkää irbesartaania saaneista potilaista ($p = 0,0005$). Verenpaineen lähtöarvo oli kummassakin hoitoryhmässä noin 172/113 mmHg (keskiarvo), ja viiden viikon kuluttua istuen mitattu verenpaine (SeSBP/SeDBP) oli laskenut irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä 30,8/24,0 mmHg ja irbesartaaniryhmässä 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Haittavaikutukset ja niiden ilmaantuvuus olivat yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla samanlaisia kuin monoterapiaa saaneilla. Kummassakaan hoitoryhmässä ei esiintynyt yhtään pyörtymistapausta 8 viikon hoitajakson aikana. Yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä raportoitiin haittavaikutuksena hypotensiota 0,6 prosentilla ja monoterapiaa saaneessa ryhmässä 0 prosentilla potilaista, ja huimausta raportoitiin yhdistelmähoitoryhmässä 2,8 prosentilla ja monoterapiaryhmässä 3,1 prosentilla potilaista.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisiin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat

lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä:

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten ($\sim 25\,000$ mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella ($\sim 100\,000$ mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja irbesartaanin samanaikaisella annolla ei ole vaikutusta kummankaan lääkkeen farmakokinetiikkaan.

Imeytyminen

Irbesartaani ja hydroklooritiatsidi ovat oraalisesti tehokkaita aineita eivätkä vaadi biotransformaatiota aktivoituaakseen. CoAprovelin oraalisen annon jälkeen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on irbesartaanilla 60–80 % ja hydroklooritiatsidilla 50–80 %. Ruoka ei vaikuta CoAprovelin biologiseen hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa irbesartaanin oraalisen annon jälkeen ja 1–2,5 tunnissa hydroklooritiatsidin annon jälkeen.

Jakautuminen

Irbesartaani sitoutuu plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Irbesartaanin jakautumistilavuus on 53–93 litraa. Hydroklooritiatsidi sitoutuu plasman proteiineihin 68 %, ja sen jakautumistilavuus on 0,83–1,14 l/kg.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10–600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg; tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Kokonaispuhdistuma on 157–176 ml/min, ja maksan puhdistuma on 3,0–3,5 ml/min. Irbesartaanin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 11–15 tuntia. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani ($< 20\%$) kertyy rajoitetusti plasmassa toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisaikassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC- ja $C_{\max}$ -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18–40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen. Hydroklooritiatsidin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 5–15 tuntia.

Biotransformaatio

¹⁴C-merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80–85 % kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6 %). *In vitro* -tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450 -entsyymien CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymien CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

Eliminaatio

Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ¹⁴C-merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20 % erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana. Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu vaan eliminoituu nopeasti munuaisten kautta. Vähintään 61 % suun kautta annetusta annoksesta eliminoituu muuttumattomana 24 tunnin kuluessa. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan mutta ei veri-aivoestettä, ja se erittyy äidinmaitoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi munuaisten vajaatoiminta- ja hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 20 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisajan ilmoitettiin kohonneen 21 tuntiin.

Maksan vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa. Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän potentiaalista toksisuutta oraalisen annon jälkeen arvioitiin rotilla ja makakeilla suoritetuissa 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa. Toksikologisilla löydöksillä ei havaittu olevan merkitystä terapeuttiseen käyttöön ihmisillä. Seuraavia muutoksia, joita havaittiin irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää saavilla rotilla ja makakeilla annoksilla 10/10 ja 90/90 mg/kg/vrk, todettiin esiintyneen myös toisella näistä kahdesta lääkkeestä yksinään ja/tai aiheutuneen verenpaineen laskusta (merkitseviä toksikologisia interaktioita ei havaittu):

- munuaismuutokset, lievä seerumin urean ja kreatiniinin nousu ja jukstaglomerulaaristen solujen hyperplasia/hypertrofia. Nämä ovat suoria seurauksia irbesartaanin interaktioista reniini-angiotensiinijärjestelmän kanssa.
- lieviä punasoluparametrien laskuja (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti)
- mahan limakalvon värimuutoksia, haavoja ja mahan limakalvon fokaalista nekroosia havaittiin muutamilla rotilla 6 kuukauden toksisuustutkimuksissa, joissa irbesartaaniannos oli 90 mg/kg/vrk, hydroklooritiatsidiannos 90 mg/kg/vrk ja irbesartaani/hydroklooritiatsidiannos 10/10 mg/kg/vrk. Näitä leesioita ei havaittu makakeilla.
- seerumin kaliumin hydroklooritiatsidista johtuva lasku ja sen osittainen estyminen, kun hydroklooritiatsidi annettiin yhdessä irbesartaanin kanssa.

Suurin osa yllä mainituista vaikutuksista näyttää johtuvan irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta (estää angiotensiini II:n inhiboivan vaikutuksen reniinin vapautumiseen ja stimuloi samalla reniiniä tuottavia soluja) ja esiintyvän myös ACE:n estäjillä. Näillä löydöksillä ei näytä olevan merkitystä käytettäessä irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää terapeuttisina annoksina ihmisillä.

Teratogeenisiä vaikutuksia ei tavattu rotilla, jotka saivat irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää emolle toksisina annoksina. Irbesartaanin/hydroklooritiatsidin yhdistelmän vaikutuksia fertilitettiin ei ole tutkittu eläinkokeissa, koska ei ole viitteitä eläinten tai ihmisten fertilitettiin kohdistuvasta haittavaikutuksesta irbesartaanilla eikä hydroklooritiatsidilla yksinään. Toinen

angiotensiini II -reseptorin salpaaja vaikutti kuitenkin eläinkokeissa fertilitiiparametreihin yksinään annettuna. Näitä vaikutuksia havaittiin myös tämän muun angiotensiini II -reseptorin salpaajan alhaisilla annoksilla, kun se annettiin hydroklooritiatsidikombinaationa.

Osoitusta irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän mutageenisuudesta tai klastogeenisuudesta ei ollut. Irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin karsinogeenisuutta yhdistelmänä ei ole tutkittu eläinkokeissa.

Irbesartaani

Irbesartaanin epänormaalista systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (≥ 250 mg/kg/vrk rotilla ja ≥ 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punasoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset (≥ 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaklomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ≥ 90 mg/kg/vrk, makakeilla ≥ 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta toiminnasta. Käytettäessä irbesartaania ihmisillä terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaklomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä. Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä. Edes sellaiset suun kautta annetut annokset, jotka aiheuttivat jonkinasteista parentaalista toksisuutta (50–650 mg/kg/vrk), myös kuolleisuutta suurimmalla annoksella, eivät vaikuttaneet naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn merkitsevästi. Merkitsevää vaikutusta keltarauhasten, implantoituneiden sikiöiden tai elävien sikiöiden lukumäärään ei todettu. Irbesartaani ei vaikuttanut jälkeläisten eloonjäämiseen, kehitykseen eikä lisääntymiseen. Radioaktiivisesti merkittyä irbesartaania todettiin eläintutkimuksissa rotan ja kaniinin sikiöissä. Irbesartaani erittyy imettävien rottien maitoon.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaniineilla havaittiin keskenmenoa tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta, mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kaniinilla.

Hydroklooritiatsidi

Genotoksisista tai karsinogeenisista vaikutuksista on kiistanalaista näyttö, joka on havaittu eräissä kokeellisissa malleissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa

Kroskarmelloosinatrium

Esigelatinoitu tärkkelys

Piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Punainen ja keltainen rautaoksidi

Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi
Titaanidioksidi
Makrogoli 3350
Punainen ja musta rautaoksidi
Karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kotelo, jossa on 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 56 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 84 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 98 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.
Kotelo, jossa on 56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa
PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. lokakuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. lokakuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Sanofi Winthrop Industrie
30-36, avenue Gustave Eiffel; BP 7166
F-37101 Tours
Ranska

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi tabletti sisältää: irbesartaania 150 mg ja hydroklooritiatsidia 12,5 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
56 tablettia
56 x 1 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTELUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14-28-56-98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

56 x 1 tablettia

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi tabletti sisältää: irbesartaania 300 mg ja hydroklooritiatsidia 12,5 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
56 tablettia
56 x 1 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTELUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14-28-56-98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

56 x 1 tablettia

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi tabletti sisältää: irbesartaania 150 mg ja hydroklooritiatsidia 12,5 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14-28-56-84-98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

30 - 56 x 1 - 90 tablettia

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi tabletti sisältää: irbesartaania 300 mg ja hydroklooritiatsidia 12,5 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14-28-56-84-98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

30 - 56 x 1 - 90 tablettia

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CoAprovel 300 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi tabletti sisältää: irbesartaania 300 mg ja hydroklooritiatsidia 25 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CoAprovel 300 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CoAprovel 300 mg/25 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14-28-56-84-98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

30 - 56 x 1 - 90 tablettia

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle
CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä CoAprovel on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CoAprovel-valmistetta
3. Miten CoAprovel-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CoAprovel-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä CoAprovel on ja mihin sitä käytetään

CoAprovel on kahden vaikuttavan aineen, irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin, yhdistelmävalmiste. Irbesartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Irbesartaani estää angiotensiini II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee.

Hydroklooritiatsidi kuuluu lääkeaineisiin (tiatsididiureetteihin), jotka lisäävät virtsaneritystä ja saavat siten aikaan verenpaineen laskun.

CoAprovel-valmisteen kaksi vaikuttavaa ainetta yhdessä alentavat verenpainetta enemmän kuin kumpikaan yksinään.

CoAprovel on tarkoitettu korkean verenpaineen hoitoon silloin, kun verenpaine ei pysy riittävästi hallinnassa pelkällä irbesartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CoAprovel-valmistetta

Älä käytä CoAprovel-valmistetta

- jos olet **allerginen** irbesartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet **allerginen** hydroklooritiatsidille tai muille sulfonamidiryhmän lääkkeille
- jos olet vähintään **kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää CoAprovel-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus ja imetys).
- jos sinulla on **vaikea maksa-** tai **munuaisvaiva**
- jos sinulla on **virtsaneritysongelmia**
- jos lääkäri on määrittänyt, että sinulla on **pysyvästi korkea veren kalsiumpitoisuus tai alhainen veren kaliumpitoisuus**
- jos sinulla on **diabetes tai munuaisten vajaatoiminta** ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat CoAprovel-valmistetta ja **jos jokin seuraavista koskee sinua:**

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja** tai **munuaissiirränäinen**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos sinulla on **maksavaivoja**
- jos sinulla on **diabetes**
- jos **sinulla ilmenee matalaa verensokeria** (oireita voivat olla hikoilu, heikotus, nälän tunne, huimaus, vapina, päänsärky, kasvojen punoitus tai kalpeus, tunnottomuus tai sydämentykytys) etenkin, jos saat hoitoa diabeteksen vuoksi
- jos sinulla on **punahukka** (tunnetaan myös nimellä lupus erythematosus, LED tai SLE)
- jos sinulla on **primäärinen aldosteronismi** (sairautila, jossa aldosteronihormonia erittyy liikaa ja natriumia imeytyy takaisin elimistöön, mikä vuorostaan kohottaa verenpainetta)
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni
- jos sinulla on ollut ihosyöpä tai jos sinulle kehittyy yllättävä ihomuutos hoidon aikana. Hydroklooritiatsidilla annettava hoito, etenkin sen pitkäaikainen käyttö suurilla annoksilla, saattaa suurentaa tiettyntyyppisten iho- ja huulisyöpien (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä) riskiä. Suojaa ihosi auringonvalolta ja UV-säteiltä, kun käytät CoAprovel-valmistetta.
- Jos sinulla on aiemmin ollut hengitysvaikeuksia tai keuhko-ongelmia (esimerkiksi tulehdus tai nesteen kertyminen keuhkoihin) hydroklooritiatsidin saannin jälkeen. Jos sinulle kehittyy vaikea hengenahdistus tai hengitysvaikeuksia CoAprovel-valmisteen ottamisen jälkeen, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia CoAprovel-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta CoAprovel-valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.

Katso myös kohdassa "Älä käytä CoAprovel-valmistetta" olevat tiedot.

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla) raskaaksi. CoAprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, ja sitä ei saa käyttää, jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus ja imetys).

Kerro lääkärille myös:

- jos sinulla on **vähäsuolainen ruokavalio**
- jos sinulla esiintyy **epänormaalia janon tunnetta, suun kuivumista, yleistä heikkouden tunnetta, uneliaisuutta, lihaskipua tai suonenvetoja, pahoinvointia, oksentelua tai epänormaalin nopea sydämensyke**, jotka saattavat olla oireita hydroklooritiatsidin (CoAprovel-valmisteen sisältämä lääke) liian voimakkaasta vaikutuksesta
- jos huomaat lisääntyneen **herkistymisen auringonvalolle**, jonka oireena (kuten punoitus, kutina, turvotus, rakkulat) havaitset, että palat auringossa nopeammin kuin normaalisti
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai **sinut aiotaan nukuttaa**.
- jos sinulla ilmenee CoAprovel-hoidon aikana **näkökyvyn heikkenemistä tai kipua yhdessä silmässä tai molemmissa silmissä**. Nämä voivat olla oireita nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai lisääntyneestä silmänpaineesta (glaukooma) ja voivat ilmetä tunteista viikkoihin CoAprovelin ottamisen jälkeen. Hoitamattomana tämä voi johtaa pysyvään näkökyvyn menettämiseen. Jos sinulla on aiemmin ilmennyt penisilliini- tai sulfonamidiallergia, riskisi saada näitä oireita voi olla isompi. Lopeta CoAprovelin käyttö ja hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi.

Tämän valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

Lapset ja nuoret

CoAprovel-valmistetta ei saa antaa lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille).

Muut lääkevalmisteet ja CoAprovel

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

CoAprovel-valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Litiumia sisältäviä valmisteita ei tule käyttää CoAprovel-valmisteen kanssa ilman tarkkaa lääkärin valvontaa.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin:

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä käytä CoAprovel-valmistetta" ja "Varoitukset ja varotoimet").

Veriarvojesi seuranta voi olla tarpeen, jos käytät

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä tai muita diureetteja (nesteenoistolääkkeitä)
- eräitä ulostuslääkkeitä
- kihtilääkkeitä
- D-vitamiinia hoidollisena lisänä
- rytmihäiriölääkkeitä
- diabeteslääkkeitä (suun kautta otettavia tabletteja, kuten repaglinidia, tai insuliinia)
- karbamatsepiinia (epilepsialääke).

Lääkärille on tärkeää tietää, jos käytät muita verenpainetta alentavia valmisteita, steroideja, syöpälääkkeitä, kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä, tai kolestyramiinia ja kolestipoliresiinejä veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseksi.

CoAprovel ruuan ja juoman kanssa

CoAprovel voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Jos käytät alkoholia tämän lääkkeen kanssa, huimauksen tunne voi suurentua seisomaan noustessa, erityisesti noustessa seisomaan istumasta johtuen CoAprovel-valmisteen sisältämästä hydroklooritiatsidista.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla) raskaaksi. Lääkäri tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan CoAprovel-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi, kun tiedät olevasi raskaana, ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä CoAprovel-valmisteen asemesta. CoAprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, ja sitä ei saa käyttää, jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. CoAprovel-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkäri voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

CoAprovel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta tai väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärin kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

CoAprovel sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (kuten laktoosi-intoleranssi), keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

CoAprovel sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten CoAprovel-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Suosittelut CoAprovel-annos on yksi tai kaksi tablettia päivässä. Lääkäri määrää yleensä CoAprovel-tabletteja, jos aikaisemmin sinulle määrätty lääke ei laskenut verenpainettasi riittävästi. Lääkäri neuvoo, miten aiemmasta hoidosta siirrytään CoAprovel-hoitoon.

Lääkkeen ottaminen

CoAprovel otetaan **suun kautta**. Niele tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Voit ottaa CoAprovel-annoksen ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat CoAprovel-valmisteen ottamista, kunnes lääkäri toisin määrää.

Suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 6–8 viikon kuluttua hoidon alkamisesta.

Jos otat enemmän CoAprovel-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Lasten ei tule ottaa CoAprovel-valmistetta

CoAprovel-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa CoAprovel-valmisteen

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkien henkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääketieteellistä hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania saaneilla potilailla.

Jos saat jonkin edellä mainituista oireista tai jos sinulla on hengenahdistusta, keskeytä CoAprovel-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Yleiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla kymmenestä

Melko harvinaiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla sadasta

Kliinisissä tutkimuksissa CoAprovel-valmisteella hoidetuilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

Yleiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla kymmenestä):

- pahoinvointi/oksentelu
- virtsaamishäiriöt
- väsymys
- huimaus (myös noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta)
- verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasi) tai munuaisten toimintaa mittaavien aineiden arvojen nousua (veren ureatyyppi, kreatiniini).

Jos jokin näistä hättävaiikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Melko harvinaiset hättävaiikutukset (alle 1 potilaalla sadasta):

- ripuli
- alhainen verenpaine
- pyörtyily
- sydämensykkeen nopeutuminen
- kasvojen ja kaulan punoitus
- turvotus
- seksuaalitoimintojen häiriöt (ongelmia seksuaalisessa suoriutuskyvyssä)
- verikokeet saattavat osoittaa veren kalium- ja natriumarvojen laskua.

Jos jokin näistä hättävaiikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

CoAprovel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut hättävaiikutukset

CoAprovel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin hättävaiikutuksia.

Hättävaiikutuksia, joiden esiintymistiheyttä ei tunneta, ovat: päänsärky, korvien soiminen, yskä, makuaistin häiriöt, ruuansulatushäiriöt, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt ja munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren kaliumarvon nousu ja allergiset ihoreaktiot, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotus. Lisäksi melko harvinaisena hättävaiikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Kuten muillakin yhdistelmä lääkkeillä, kumpaankaan yksittäiseen vaikuttavaan aineeseen liittyviä hättävaiikutuksia ei voi sulkea pois.

Pelkkää irbesartaania saaneilla potilailla todetut hättävaiikutukset

Edellä lueteltujen hättävaiikutusten lisäksi myös rintakipua, vaikeita allergisia reaktioita (anafylaktista sokkia), pienentynyt veren punasolujen määrä (anemia – oireita saattavat olla väsymys, päänsärky, hengästyminen liikunnan yhteydessä, huimaus ja kalpeus), verihiutaleiden määrän laskua (veren hyytymisessä olennaisia verisoluja) ja verensokerin laskua on ilmoitettu.

Harvinaiset (enintään 1 potilaalla tuhannesta): suoliston angioedeema: suoliston turvotus, johon liittyviä oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Pelkkää hydroklooritiatsidia saaneilla potilailla todetut hättävaiikutukset

Ruokahalun menetys; mahanärkytys; vatsan krampit; ummetus; keltatauti (ihon ja/tai silmien valkuaisten keltaisuus); haimatulehdus, jolle on ominaista vaikea ylävatsakipu, johon usein liittyy pahoinvointia ja oksentelua; unihäiriöt; masennus; epätarkka näkö; valkosolujen puute, mikä voi aiheuttaa toistuvia tulehduksia ja kuumetta; verihiutaleiden (välttämättömiä verenhiyytymiselle) määrän lasku; punasolujen määrän lasku (anemia), jolle on ominaista väsymys, päänsärky, hengästyminen liikkuesssa, huimaus ja kalpeus; munuaissairaus; keuhkovaivat, mukaan lukien keuhkokuume ja nesteen kerääntyminen keuhkoihin; lisääntynyt ihon herkistyminen auringonvalolle; verisuonten tulehdus; ihosairaus, jolle on ominaista koko kehon ihon kuoriutuminen; ihon lupus erythematosus, joka todetaan ihottumasta kasvoissa, kaulassa ja päänahassa; allergiset reaktiot; heikkous ja lihaskrampit; muuttunut sydämensyke; verenpaineen lasku kehon asennon muutoksen jälkeen; sylkirauhasten turvotus; veren korkea sokeritaso; sokeria virtsassa; veren joidenkin rasvojen määrän nousu; veren korkea virtsahapon määrä, mikä voi aiheuttaa kihtiä.

Hyvin harvinaiset hättävaiikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta):

Akuutti hengitysvaikeus (merkkejä ovat voimakas hengenahdistus, kuume, heikotus ja sekavuus).

Yleisyys ”tuntematon”: Iho- ja huulisyöpä (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä), näön heikkeneminen tai kipu silmissä korkean silmänpaineen takia (mahdollisia merkkejä nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai akuutista ahdaskulmaglaukoomasta).

Tiedetään, että hydroklooritiatsidin haittavaikutukset saattavat lisääntyä annoksen suurentuessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CoAprovel-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CoAprovel sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat irbesartaani ja hydroklooritiatsidi. Jokainen CoAprovel 150 mg/12,5 mg -tabletti sisältää 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, vesipitoinen kolloidinen piidioksidi, esigelatinoitu maissitärkkelys, punainen ja keltainen rautaoksidi (E172). Ks. kohta 2 ”CoAprovel sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletit ovat persikanvärisiä, kaksoiskuperia, soikeanmuotoisia, ja niissä on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2775.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletit ovat saatavilla läpipainopakauksissa, joissa 14, 28, 56 tai 98 tablettia. Myös yksittäispakattuja 56 x 1 tabletin läpipainopakauksia on saatavilla sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle
CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä CoAprovel on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CoAprovel-valmistetta
3. Miten CoAprovel-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CoAprovel-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä CoAprovel on ja mihin sitä käytetään

CoAprovel on kahden vaikuttavan aineen, irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin, yhdistelmävalmiste. Irbesartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Irbesartaani estää angiotensiini II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee.

Hydroklooritiatsidi kuuluu lääkeaineisiin (tiatsididiureetteihin), jotka lisäävät virtsaneritystä ja saavat siten aikaan verenpaineen laskun.

CoAprovel-valmisteen kaksi vaikuttavaa ainetta yhdessä alentavat verenpainetta enemmän kuin kumpikaan yksinään.

CoAprovel on tarkoitettu korkean verenpaineen hoitoon silloin, kun verenpaine ei pysy riittävästi hallinnassa pelkällä irbesartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CoAprovel-valmistetta

Älä käytä CoAprovel-valmistetta

- jos olet **allerginen** irbesartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet **allerginen** hydroklooritiatsidille tai muille sulfonamidiryhmän lääkkeille
- jos olet vähintään **kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää CoAprovel-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus ja imetys).
- jos sinulla on **vaikea maksa-** tai **munuaisvaiva**
- jos sinulla on **virtsaneritysongelmia**
- jos lääkäri on määrittänyt, että sinulla on **pysyvästi korkea veren kalsiumpitoisuus tai alhainen veren kaliumpitoisuus**
- jos sinulla on **diabetes tai munuaisten vajaatoiminta** ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat CoAprovel-valmistetta ja **jos jokin seuraavista koskee sinua:**

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja** tai **munuaissiirränäinen**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos sinulla on **maksavaivoja**
- jos sinulla on **diabetes**
- jos **sinulla ilmenee matalaa verenpainea** (oireita voivat olla hikoilu, heikotus, nälän tunne, huimaus, vapina, päänsärky, kasvojen punoitus tai kalpeus, tunnottomuus tai sydämentykytys) etenkin, jos saat hoitoa diabeteksen vuoksi
- jos sinulla on **punahukka** (tunnetaan myös nimellä lupus erythematosus, LED tai SLE)
- jos sinulla on **primäärinen aldosteronismi** (sairaustila, jossa aldosteronihormonia erittyy liikaa ja natriumia imeytyy takaisin elimistöön, mikä vuorostaan kohottaa verenpainetta)
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni
- jos sinulla on ollut ihosyöpä tai jos sinulle kehittyy yllättävä ihomuutos hoidon aikana. Hydroklooritiatsidilla annettava hoito, etenkin sen pitkäaikainen käyttö suurilla annoksilla, saattaa suurentaa tiettytyyppisten iho- ja huulisyöpien (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä) riskiä. Suojaa ihosi auringonvalolta ja UV-säteiltä, kun käytät CoAprovel-valmistetta.
- Jos sinulla on aiemmin ollut hengitysvaikeuksia tai keuhko-ongelmia (esimerkiksi tulehdus tai nesteen kertyminen keuhkoihin) hydroklooritiatsidin saannin jälkeen. Jos sinulle kehittyy vaikea hengenahdistus tai hengitysvaikeuksia CoAprovel-valmisteen ottamisen jälkeen, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia CoAprovel-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta CoAprovel-valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.

Katso myös kohdassa "Älä käytä CoAprovel-valmistetta" olevat tiedot.

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla) raskaaksi. CoAprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, ja sitä ei saa käyttää, jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus ja imetys).

Kerro lääkärille myös:

- jos sinulla on **vähäsuolainen ruokavalio**
- jos sinulla esiintyy **epänormaalia janon tunnetta, suun kuivumista, yleistä heikkouden tunnetta, uneliaisuutta, lihaskipua tai suonenvetoja, pahoinvointia, oksentelua tai epänormaalin nopea sydämensyke**, jotka saattavat olla oireita hydroklooritiatsidin (CoAprovel-valmisteen sisältämä lääke) liian voimakkaasta vaikutuksesta
- jos huomaat lisääntyneen **herkistymisen auringonvalolle**, jonka oireena (kuten punoitus, kutina, turvotus, rakkulat) havaitset, että palat auringossa nopeammin kuin normaalisti
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai **sinut aiotaan nukuttaa**.
- jos sinulla ilmenee CoAprovel-hoidon aikana **näkökyvyn heikkenemistä tai kipua yhdessä silmässä tai molemmissa silmissä**. Nämä voivat olla oireita nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai lisääntyneestä silmänpaineesta (glaukooma) ja voivat ilmetä tunneista viikkoihin CoAprovelin ottamisen jälkeen. Hoitamattomana tämä voi johtaa pysyvään näkökyvyn menettämiseen. Jos sinulla on aiemmin ilmennyt penisiliini- tai sulfonamidiallergia, riskisi saada näitä oireita voi olla isompi. Lopeta CoAprovelin käyttö ja hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi.

Tämän valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

Lapset ja nuoret

CoAprovel-valmistetta ei saa antaa lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille).

Muut lääkevalmisteet ja CoAprovel

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

CoAprovel-valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Litiumia sisältäviä valmisteita ei tule käyttää CoAprovel-valmisteen kanssa ilman tarkkaa lääkärin valvontaa.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin:

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä käytä CoAprovel-valmistetta" ja "Varoitukset ja varotoimet").

Veriarvojesi seuranta voi olla tarpeen, jos käytät

- kaliumlisä
- kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä tai muita diureetteja (nesteenoistolääkkeitä)
- eräitä ulostuslääkkeitä
- kihtilääkkeitä
- D-vitamiinia hoidollisena lisänä
- rytmihäiriölääkkeitä
- diabeteslääkkeitä (suun kautta otettavia tabletteja, kuten repaglinidia, tai insuliinia)
- karbamatsepiinia (epilepsialääke).

Lääkärille on tärkeää tietää, jos käytät muita verenpainetta alentavia valmisteita, steroideja, syöpälääkkeitä, kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä, tai kolestyramiinia ja kolestipoliresiinejä veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseksi.

CoAprovel ruuan ja juoman kanssa

CoAprovel voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Jos käytät alkoholia tämän lääkkeen kanssa, huimauksen tunne voi suurentua seisomaan noustessa, erityisesti noustessa seisomaan istumasta johtuen CoAprovel-valmisteen sisältämästä hydroklooritiatsidista.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla) raskaaksi. Lääkäri tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan CoAprovel-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi, kun tiedät olevasi raskaana, ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä CoAprovel-valmisteen asemesta. CoAprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, ja sitä ei saa käyttää, jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. CoAprovel-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkäri voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

CoAprovel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta tai väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärin kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

CoAprovel sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (kuten laktoosi-intoleranssi), keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

CoAprovel sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten CoAprovel-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Suosittelut CoAprovel-annos on yksi tabletti päivässä. Lääkäri määrää yleensä CoAprovel-tabletteja, jos aikaisemmin sinulle määrätty lääke ei laskenut verenpainettasi riittävästi. Lääkäri neuvoo, miten aiemmasta hoidosta siirrytään CoAprovel-hoittoon.

Lääkkeen ottaminen

CoAprovel otetaan **suun kautta**. Niele tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Voit ottaa CoAprovel-annoksen ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat CoAprovel-valmisteen ottamista, kunnes lääkäri toisin määrää.

Suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 6–8 viikon kuluttua hoidon alkamisesta.

Jos otat enemmän CoAprovel-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Lasten ei tule ottaa CoAprovel-valmistetta

CoAprovel-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa CoAprovel-valmisteen

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkien henkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääketieteellistä hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania saaneilla potilailla.

Jos saat jonkin edellä mainituista oireista tai jos sinulla on hengenahdistusta, keskeytä CoAprovel-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Yleiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla kymmenestä

Melko harvinaiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla sadasta

Kliinisissä tutkimuksissa CoAprovel-valmisteella hoidetuilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

Yleiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla kymmenestä):

- pahoinvointi/oksentelu
- virtsaamishäiriöt
- väsymys
- huimaus (myös noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta)
- verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasi) tai munuaisten toimintaa mittaavien aineiden arvojen nousua (veren ureatyyppi, kreatiniini).

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla sadasta):

- ripuli
- alhainen verenpaine
- pyörtyily
- sydämensykkeen nopeutuminen
- kasvojen ja kaulan punoitus
- turvotus
- seksuaalitoimintojen häiriöt (ongelmia seksuaalisessa suorituskäytössä)
- verikokeet saattavat osoittaa veren kalium- ja natriumarvojen laskua.

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

CoAprovel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

CoAprovel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia.

Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheyttä ei tunneta, ovat: päänsärky, korvien soiminen, yskä, makuaistin häiriöt, ruuansulatushäiriöt, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt ja munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren kaliumarvon nousu ja allergiset ihoreaktiot, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotus. Lisäksi melko harvinaisena haittavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Kuten muillakin yhdistelmä lääkkeillä, kumpaankaan yksittäiseen vaikuttavaan aineeseen liittyviä haittavaikutuksia ei voi sulkea pois.

Pelkkää irbesartaania saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myös rintakipua, vaikeita allergisia reaktioita (anafylaktista sokkia), pienentynyt veren punasolujen määrä (anemia – oireita saattavat olla väsymys, päänsärky, hengästyminen liikunnan yhteydessä, huimaus ja kalpeus), verihiutaleiden määrän laskua (veren hyytymisessä olennaisia verisoluja) ja verensokerin laskua on ilmoitettu.

Harvinaiset (enintään 1 potilaalla tuhannesta): suoliston angioedeema: suoliston turvotus, johon liittyviä oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Pelkkää hydroklooritiatsidia saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Ruokahalun menetys; mahanärsytys; vatsan krampit; ummetus; keltatauti (ihon ja/tai silmien valkuaisten keltaisuus); haimatulehdus, jolle on ominaista vaikea ylävatsakipu, johon usein liittyy pahoinvointia ja oksentelua; unihäiriöt; masennus; epätarkka näkö; valkosolujen puute, mikä voi aiheuttaa toistuvia tulehduksia ja kuumetta; verihiutaleiden (välttämättömiä verenhiyytymiselle) määrän lasku; punasolujen määrän lasku (anemia), jolle on ominaista väsymys, päänsärky, hengästyminen liikkuesssa, huimaus ja kalpeus; munuaissairaus; keuhkovaivat, mukaan lukien keuhkokuume ja nesteen kerääntyminen keuhkoihin; lisääntynyt ihon herkistyminen auringonvalolle; verisuonten tulehdus; ihosairaus, jolle on ominaista koko kehon ihon kuoriutuminen; ihon lupus erythematosus, joka todetaan ihottumasta kasvoissa, kaulassa ja päänahassa; allergiset reaktiot; heikkous ja lihaskrampit; muuttunut sydämensyke; verenpaineen lasku kehon asennon muutoksen jälkeen; sylkirauhasten turvotus; veren korkea sokeritaso; sokeria virtsassa; veren joidenkin rasvojen määrän nousu; veren korkea virtsahapon määrä, mikä voi aiheuttaa kihtiä.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta):

Akuutti hengitysvaikeus (merkkejä ovat voimakas hengenahdistus, kuume, heikotus ja sekavuus).

Yleisyys ”tuntematon”: Iho- ja huulisyöpä (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä), näön heikkeneminen tai kipu silmissä korkean silmänpaineen takia (mahdollisia merkkejä nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai akuutista ahdaskulmaglaukoomasta).

Tiedetään, että hydroklooritiatsidin haittavaikutukset saattavat lisääntyä annoksen suurentuessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CoAprovel-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CoAprovel sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat irbesartaani ja hydroklooritiatsidi. Jokainen CoAprovel 300 mg/12,5 mg -tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kroscarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, vesipitoinen kolloidinen piidioksidi, esigelatinoitu maissitärkkelys, punainen ja keltainen rautaoksidi (E172). Ks. kohta 2 ”CoAprovel sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletit ovat persikanvärisiä, kaksoiskuperia, soikeanmuotoisia, ja niissä on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2776.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletit ovat saatavilla läpipainopakkauksissa, joissa 14, 28, 56 tai 98 tablettia. Myös yksittäispakattuja 56 x 1 tabletin läpipainopakkauksia on saatavilla sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle
CoAprovel 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä CoAprovel on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CoAprovel-valmistetta
3. Miten CoAprovel-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CoAprovel-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä CoAprovel on ja mihin sitä käytetään

CoAprovel on kahden vaikuttavan aineen, irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin, yhdistelmävalmiste. Irbesartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Irbesartaani estää angiotensiini II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee.

Hydroklooritiatsidi kuuluu lääkeaineisiin (tiatsididiureetteihin), jotka lisäävät virtsaneritystä ja saavat siten aikaan verenpaineen laskun.

CoAprovel-valmisteen kaksi vaikuttavaa ainetta yhdessä alentavat verenpainetta enemmän kuin kumpikaan yksinään.

CoAprovel on tarkoitettu korkean verenpaineen hoitoon silloin, kun verenpaine ei pysy riittävästi hallinnassa pelkällä irbesartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CoAprovel-valmistetta

Älä käytä CoAprovel-valmistetta

- jos olet **allerginen** irbesartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet **allerginen** hydroklooritiatsidille tai muille sulfonamidiryhmän lääkkeille
- jos olet **vähintään kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää CoAprovel-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus ja imetys).
- jos sinulla on **vaikea maksa-** tai **munuaisvaiva**
- jos sinulla on **virtsaneritysongelmia**
- jos lääkäri on määrittänyt, että sinulla on **pysyvästi korkea veren kalsiumpitoisuus tai alhainen veren kaliumpitoisuus**
- jos sinulla on **diabetes tai munuaisten vajaatoiminta** ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat CoAprovel-valmistetta ja **jos jokin seuraavista koskee sinua:**

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja** tai **munuaissiirränäinen**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos sinulla on **maksavaivoja**
- jos sinulla on **diabetes**
- jos **sinulla ilmenee matalaa verensockeria** (oireita voivat olla hikoilu, heikotus, nälän tunne, huimaus, vapina, päänsärky, kasvojen punoitus tai kalpeus, tunnottomuus tai sydämentykytys) etenkin, jos saat hoitoa diabeteksen vuoksi
- jos sinulla on **punahukka** (tunnetaan myös nimellä lupus erythematosus, LED tai SLE)
- jos sinulla on **primäärinen aldosteronismi** (sairaustila, jossa aldosteronihormonia erittyy liikaa ja natriumia imeytyy takaisin elimistöön, mikä vuorostaan kohottaa verenpainetta)
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni
- jos sinulla on ollut ihosyöpä tai jos sinulle kehittyy yllättävä ihomuutos hoidon aikana. Hydroklooritiatsidilla annettava hoito, etenkin sen pitkäaikainen käyttö suurilla annoksilla, saattaa suurentaa tiettytyyppisten iho- ja huulisyöpien (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä) riskiä. Suojaa ihosi auringonvalolta ja UV-säteiltä, kun käytät CoAprovel-valmistetta.
- Jos sinulla on aiemmin ollut hengitysvaikeuksia tai keuhko-ongelmia (esimerkiksi tulehdus tai nesteen kertyminen keuhkoihin) hydroklooritiatsidin saannin jälkeen. Jos sinulle kehittyy vaikea hengenahdistus tai hengitysvaikeuksia CoAprovel-valmisteen ottamisen jälkeen, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia CoAprovel-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta CoAprovel-valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.

Katso myös kohdassa "Älä käytä CoAprovel-valmistetta" olevat tiedot.

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla) raskaaksi. CoAprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, ja sitä ei saa käyttää, jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta *Raskaus ja imetys*).

Kerro lääkärille myös:

- jos sinulla on **vähäsuolainen ruokavalio**
- jos sinulla esiintyy **epänormaalia janon tunnetta, suun kuivumista, yleistä heikkouden tunnetta, uneliaisuutta, lihaskipua tai suonenvetoja, pahoinvointia, oksentelua tai epänormaalin nopea sydämensyke**, jotka saattavat olla oireita hydroklooritiatsidin (CoAprovel-valmisteen sisältämä lääke) liian voimakkaasta vaikutuksesta
- jos huomaat lisääntyneen **herkistymisen auringonvalolle**, jonka oireena (kuten punoitus, kutina, turvotus, rakkulat) havaitset, että palat auringossa nopeammin kuin normaalisti
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai **sinut aiotaan nukuttaa**.
- jos sinulla ilmenee CoAprovel-hoidon aikana **näkökyvyn heikkenemistä tai kipua yhdessä silmässä tai molemmissa silmissä**. Nämä voivat olla oireita nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai lisääntyneestä silmänpaineesta (glaukooma) ja voivat ilmetä tunneista viikkoihin CoAprovelin ottamisen jälkeen. Hoitamattomana tämä voi johtaa pysyvään näkökyvyn menettämiseen. Jos sinulla on aiemmin ilmennyt penisiliini- tai sulfonamidiallergia, riskisi saada näitä oireita voi olla isompi. Lopeta CoAprovelin käyttö ja hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi.

Tämän valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

Lapset ja nuoret

CoAprovel-valmistetta ei saa antaa lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille).

Muut lääkevalmisteet ja CoAprovel

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

CoAprovel-valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Litiumia sisältäviä valmisteita ei tule käyttää CoAprovel-valmisteen kanssa ilman tarkkaa lääkärin valvontaa.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin:

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä käytä CoAprovel-valmistetta" ja "Varoitukset ja varotoimet").

Veriarvojesi seuranta voi olla tarpeen, jos käytät

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä tai muita diureetteja (nesteenoistolääkkeitä)
- eräitä ulostuslääkkeitä
- kihtilääkkeitä
- D-vitamiinia hoidollisena lisänä
- rytmihäiriölääkkeitä
- diabeteslääkkeitä (suun kautta otettavia tabletteja, kuten repaglinidia, tai insuliinia)
- karbamatsepiinia (epilepsialääke).

Lääkärille on tärkeää tietää, jos käytät muita verenpainetta alentavia valmisteita, steroideja, syöpälääkkeitä, kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä tai kolestyramiinia ja kolestipoliresiinejä veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseksi.

CoAprovel ruuan ja juoman kanssa

CoAprovel voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Jos käytät alkoholia tämän lääkkeen kanssa, huimauksen tunne voi suurentua seisomaan noustessa, erityisesti noustessa seisomaan istumasta johtuen CoAprovel-valmisteen sisältämästä hydroklooritiatsidista.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla) raskaaksi. Lääkäri tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan CoAprovel-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi, kun tiedät olevasi raskaana, ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä CoAprovel-valmisteen asemesta. CoAprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, ja sitä ei saa käyttää, jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. CoAprovel-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkäri voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

CoAprovel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta tai väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärin kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

CoAprovel sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (kuten laktoosi-intoleranssi), keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

CoAprovel sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten CoAprovel-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Suosittelut CoAprovel-annos on yksi tai kaksi tablettia päivässä. Lääkäri määrää yleensä CoAprovel-tabletteja, jos aikaisemmin sinulle määrätty lääke ei laskenut verenpainettasi riittävästi. Lääkäri neuvoo, miten aiemmasta hoidosta siirrytään CoAprovel-hoittoon.

Lääkkeen ottaminen

CoAprovel otetaan **suun kautta**. Niele tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Voit ottaa CoAprovel-annoksen ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat CoAprovel-valmisteen ottamista, kunnes lääkäri toisin määrää.

Suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 6–8 viikon kuluttua hoidon alkamisesta.

Jos otat enemmän CoAprovel-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Lasten ei tule ottaa CoAprovel-valmistetta

CoAprovel-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa CoAprovel-valmisteen

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääketieteellistä hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania saaneilla potilailla.

Jos saat jonkin edellä mainituista oireista tai jos sinulla on hengenahdistusta, keskeytä CoAprovel-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Yleiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla kymmenestä

Melko harvinaiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla sadasta

Kliinisissä tutkimuksissa CoAprovel-valmisteella hoidetuilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

Yleiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla kymmenestä):

- pahoinvointi/oksentelu
- virtsaamishäiriöt
- väsymys
- huimaus (myös noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta)
- verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasi) tai munuaisten toimintaa mittaavien aineiden arvojen nousua (veren ureatyyppi, kreatiniini).

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla sadasta):

- ripuli
- alhainen verenpaine
- pyörtyily
- sydämensykkeen nopeutuminen
- kasvojen ja kaulan punoitus
- turvotus
- seksuaalitoimintojen häiriöt (ongelmia seksuaalisessa suoriutuskyvyssä)
- verikokeet saattavat osoittaa veren kalium- ja natriumarvojen laskua.

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

CoAprovel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

CoAprovel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheyttä ei tunneta, ovat: päänsärky, korvien soiminen, yskä, makuaistin häiriöt, ruuansulatushäiriöt, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt ja munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren kaliumarvon nousu ja allergiset ihoreaktiot, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotus. Lisäksi melko harvinaisena haittavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Kuten muillakin yhdistelmä lääkkeillä, kumpaankaan yksittäiseen vaikuttavaan aineeseen liittyviä haittavaikutuksia ei voi sulkea pois.

Pelkkää irbesartaania saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myös rintakipua, vaikeita allergisia reaktioita (anafylaktista sokkia), pienentynyt veren punasolujen määrä (anemia – oireita saattavat olla väsymys, päänsärky, hengästyminen liikunnan yhteydessä, huimaus ja kalpeus), verihiutaleiden määrän laskua (veren hyytymisessä olennaisia verisoluja) ja verensokerin laskua on ilmoitettu.

Harvinaiset (enintään 1 potilaalla tuhannesta): suoliston angioedeema: suoliston turvotus, johon liittyviä oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Pelkkää hydroklooritiatsidia saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Ruokahalun menetys; mahanärähtely; vatsan krampit; ummetus; keltatauti (ihon ja/tai silmien valkuaisten keltaisuus); haimatulehdus, jolle on ominaista vaikea ylävatsakipu, johon usein liittyy pahoinvointia ja oksentelua; unihäiriöt; masennus; epätarkka näkö; valkosolujen puute, mikä voi aiheuttaa toistuvia tulehduksia ja kuumetta; verihiutaleiden (välttämättömiä verenhiyytymiselle) määrän lasku; punasolujen määrän lasku (anemia), jolle on ominaista väsymys, päänsärky, hengästyminen liikkuessa, huimaus ja kalpeus); munuaissairaus; keuhkovaivat, mukaan lukien keuhkokuume ja nesteen kerääntyminen keuhkoihin; lisääntynyt ihon herkistyminen auringonvalolle; verisuonten tulehdus; ihosairaus, jolle on ominaista koko kehon ihon kuoriutuminen; ihon lupus erythematosus, joka todetaan ihottumasta kasvoissa, kaulassa ja päänahassa; allergiset reaktiot; heikkous ja lihaskrampit; muuttunut sydämensyke; verenpaineen lasku kehon asennon muutoksen jälkeen; sylkirauhasten turvotus; veren korkea sokeritaso; sokeria virtsassa; veren joidenkin rasvojen määrän nousu; veren korkea virtsahapon määrä, mikä voi aiheuttaa kihtiä.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta):

Akuutti hengitysvaikeus (merkkejä ovat voimakas hengenahdistus, kuume, heikotus ja sekavuus).

Yleisyys ”tuntematon”: Iho- ja huulisyöpä (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä), näön heikkeneminen tai kipu silmissä korkean silmänpaineen takia (mahdollisia merkkejä nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai akuutista ahdaskulmaglaukoomasta).

Tiedetään, että hydroklooritiatsidin haittavaikutukset saattavat lisääntyä annoksen suurentuessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CoAprovel-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CoAprovel sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat irbesartaani ja hydroklooritiatsidi. Yksi CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletti sisältää 150 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi, piidioksidi, magnesiumstearaatti, titaanidioksidi, makrogoli 3000, punainen ja keltainen rautaoksidi, karnaubavaha. Ks. kohta 2 ”CoAprovel sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

CoAprovel 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat persikanvärisiä, kaksoiskuperia, soikeanmuotoisia, ja niissä on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2875.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28, 30, 56, 84, 90 tai 98 tablettia. Myös 56 x 1 yksittäispakatun tabletin läpipainopakkauksia on saatavilla sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Ranska

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle
CoAprovel 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä CoAprovel on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CoAprovel-valmistetta
3. Miten CoAprovel-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CoAprovel-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä CoAprovel on ja mihin sitä käytetään

CoAprovel on kahden vaikuttavan aineen, irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin, yhdistelmävalmiste. Irbesartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Irbesartaani estää angiotensiini II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee.

Hydroklooritiatsidi kuuluu lääkeaineisiin (tiatsididiureetteihin), jotka lisäävät virtsaneritystä ja saavat siten aikaan verenpaineen laskun.

CoAprovel-valmisteen kaksi vaikuttavaa ainetta yhdessä alentavat verenpainetta enemmän kuin kumpikaan yksinään.

CoAprovel on tarkoitettu korkean verenpaineen hoitoon silloin, kun verenpaine ei pysy riittävästi hallinnassa pelkällä irbesartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CoAprovel-valmistetta

Älä käytä CoAprovel-valmistetta

- jos olet **allerginen** irbesartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet **allerginen** hydroklooritiatsidille tai muille sulfonamidiryhmän lääkkeille
- jos olet **vähintään kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää CoAprovel-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus ja imetys).
- jos sinulla on **vaikea maksa-** tai **munuaisvaiva**
- jos sinulla on **virtsaneritysongelmia**
- jos lääkäri on määrittänyt, että sinulla on **pysyvästi korkea veren kalsiumpitoisuus tai alhainen veren kaliumpitoisuus**
- jos sinulla on **diabetes tai munuaisten vajaatoiminta** ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat CoAprovel-valmistetta ja **jos jokin seuraavista koskee sinua:**

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja** tai **munuaissiirränäinen**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos sinulla on **maksavaivoja**
- jos sinulla on **diabetes**
- jos **sinulla ilmenee matalaa verensockeria** (oireita voivat olla hikoilu, heikotus, nälän tunne, huimaus, vapina, päänsärky, kasvojen punoitus tai kalpeus, tunnottomuus tai sydämentykytys) etenkin, jos saat hoitoa diabeteksen vuoksi
- jos sinulla on **punahukka** (tunnetaan myös nimellä lupus erythematosus, LED tai SLE)
- jos sinulla on **primäärinen aldosteronismi** (sairaustila, jossa aldosteronihormonia erittyy liikaa ja natriumia imeytyy takaisin elimistöön, mikä vuorostaan kohottaa verenpainetta)
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni
- jos sinulla on ollut ihosyöpä tai jos sinulle kehittyy yllättävä ihomuutos hoidon aikana. Hydroklooritiatsidilla annettava hoito, etenkin sen pitkäaikainen käyttö suurilla annoksilla, saattaa suurentaa tiettyntyyppisten iho- ja huulisyöpien (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä) riskiä. Suojaa ihosi auringonvalolta ja UV-säteiltä, kun käytät CoAprovel-valmistetta.
- Jos sinulla on aiemmin ollut hengitysvaikeuksia tai keuhko-ongelmia (esimerkiksi tulehdus tai nesteen kertyminen keuhkoihin) hydroklooritiatsidin saannin jälkeen. Jos sinulle kehittyy vaikea hengenahdistus tai hengitysvaikeuksia CoAprovel-valmisteen ottamisen jälkeen, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia CoAprovel-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta CoAprovel-valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.

Katso myös kohdassa "Älä käytä CoAprovel-valmistetta" olevat tiedot.

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla) raskaaksi. CoAprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, ja sitä ei saa käyttää, jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta *Raskaus ja imetys*).

Kerro lääkärille myös:

- jos sinulla on **vähäsuolainen ruokavalio**
- jos sinulla esiintyy **epänormaalia janon tunnetta, suun kuivumista, yleistä heikkouden tunnetta, uneliaisuutta, lihaskipua tai suonenvetoja, pahoinvointia, oksentelua tai epänormaalin nopea sydämensyke**, jotka saattavat olla oireita hydroklooritiatsidin (CoAprovel-valmisteen sisältämä lääke) liian voimakkaasta vaikutuksesta
- jos huomaat lisääntyneen **herkistymisen auringonvalolle**, jonka oireena (kuten punoitus, kutina, turvotus, rakkulat) havaitset, että palat auringossa nopeammin kuin normaalisti
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai **sinut aiotaan nukuttaa**.
- jos sinulla ilmenee CoAprovel-hoidon aikana **näkökyvyn heikkenemistä tai kipua yhdessä silmässä tai molemmissa silmissä**. Nämä voivat olla oireita nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai lisääntyneestä silmänpaineesta (glaukooma) ja voivat ilmetä tunneista viikkoihin CoAprovelin ottamisen jälkeen. Hoitamattomana tämä voi johtaa pysyvään näkökyvyn menettämiseen. Jos sinulla on aiemmin ilmennyt penisiliini- tai sulfonamidiallergia, riskisi saada näitä oireita voi olla isompi. Lopeta CoAprovelin käyttö ja hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi.

Tämän valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

Lapset ja nuoret

CoAprovel-valmistetta ei saa antaa lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille).

Muut lääkevalmisteet ja CoAprovel

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

CoAprovel-valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Litiumia sisältäviä valmisteita ei tule käyttää CoAprovel-valmisteen kanssa ilman tarkkaa lääkärin valvontaa.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin:

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä käytä CoAprovel-valmistetta" ja "Varoitukset ja varotoimet").

Veriarvojesi seuranta voi olla tarpeen, jos käytät

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä tai muita diureetteja (nesteenoistolääkkeitä)
- eräitä ulostuslääkkeitä
- kihtilääkkeitä
- D-vitamiinia hoidollisena lisänä
- rytmihäiriölääkkeitä
- diabeteslääkkeitä (suun kautta otettavia tabletteja, kuten repaglinidia, tai insuliinia)
- karbamatsepiinia (epilepsialääke).

Lääkärille on tärkeää tietää, jos käytät muita verenpainetta alentavia valmisteita, steroideja, syöpälääkkeitä, kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä tai kolestyramiinia ja kolestipoliresiinejä veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseksi.

CoAprovel ruuan ja juoman kanssa

CoAprovel voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Jos käytät alkoholia tämän lääkkeen kanssa, huimauksen tunne voi suurentua seisomaan noustessa, erityisesti noustessa seisomaan istumasta johtuen CoAprovel-valmisteen sisältämästä hydroklooritiatsidista.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla) raskaaksi. Lääkäri tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan CoAprovel-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi, kun tiedät olevasi raskaana, ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä CoAprovel-valmisteen asemesta. CoAprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, ja sitä ei saa käyttää, jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. CoAprovel-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkäri voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

CoAprovel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta tai väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärin kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

CoAprovel sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (kuten laktoosi-intoleranssi), keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

CoAprovel sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten CoAprovel-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Suosittelut CoAprovel-annos on yksi tabletti päivässä. Lääkäri määrää yleensä CoAprovel-tabletteja, jos aikaisemmin sinulle määrätty lääke ei laskenut verenpainettasi riittävästi. Lääkäri neuvoo, miten aiemmasta hoidosta siirrytään CoAprovel-hoitoon.

Lääkkeen ottaminen

CoAprovel otetaan **suun kautta**. Niele tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Voit ottaa CoAprovel-annoksen ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat CoAprovel-valmisteen ottamista, kunnes lääkäri toisin määrää.

Suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 6–8 viikon kuluttua hoidon alkamisesta.

Jos otat enemmän CoAprovel-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Lasten ei tule ottaa CoAprovel-valmistetta

CoAprovel-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa CoAprovel-valmisteen

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääketieteellistä hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania saaneilla potilailla.

Jos saat jonkin edellä mainituista oireista tai jos sinulla on hengenahdistusta, keskeytä CoAprovel-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Yleiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla kymmenestä

Melko harvinaiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla sadasta

Kliinisissä tutkimuksissa CoAprovel-valmisteella hoidetuilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

Yleiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla kymmenestä):

- pahoinvointi/oksentelu
- virtsaamishäiriöt
- väsymys
- huimaus (myös noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta)
- verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasi) tai munuaisten toimintaa mittaavien aineiden arvojen nousua (veren ureatyyppi, kreatiniini).

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla sadasta):

- ripuli
- alhainen verenpaine
- pyörtyily
- sydämensykkeen nopeutuminen
- kasvojen ja kaulan punoitus
- turvotus
- seksuaalitoimintojen häiriöt (ongelmia seksuaalisessa suoriutumiskyvyssä)
- verikokeet saattavat osoittaa veren kalium- ja natriumarvojen laskua.

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

CoAprovel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

CoAprovel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheyttä ei tunneta, ovat: päänsärky, korvien soiminen, yskä, makuaistin häiriöt, ruuansulatushäiriöt, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt ja munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren kaliumarvon nousu ja allergiset ihoreaktiot, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotus. Lisäksi melko harvinaisena haittavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Kuten muillakin yhdistelmä lääkkeillä, kumpaankaan yksittäiseen vaikuttavaan aineeseen liittyviä haittavaikutuksia ei voi sulkea pois.

Pelkkää irbesartaania saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myös rintakipua, vaikeita allergisia reaktioita (anafylaktista sokkia), pienentynyt veren punasolujen määrä (anemia – oireita saattavat olla väsymys, päänsärky, hengästyminen liikunnan yhteydessä, huimaus ja kalpeus), verihiutaleiden määrän laskua (veren hyytymisessä olennaisia verisoluja) ja verensokerin laskua on ilmoitettu.

Harvinaiset (enintään 1 potilaalla tuhannesta): suoliston angioedeema: suoliston turvotus, johon liittyviä oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Pelkkää hydroklooritiatsidia saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Ruokahalun menetys; mahanärähtäminen; vatsan kramppit; ummetus; keltatauti (ihon ja/tai silmien valkuaisten keltaisuus); haimatulehdus, jolle on ominaista vaikea ylävatsakipu, johon usein liittyy pahoinvointia ja oksentelua; unihäiriöt; masennus; epätarkka näkö; valkosolujen puute, mikä voi aiheuttaa toistuvia tulehduksia ja kuumetta; verihiutaleiden (välttämättömiä verenhiyytymiselle) määrän lasku; punasolujen määrän lasku (anemia), jolle on ominaista väsymys, päänsärky, hengästyminen liikkuessa, huimaus ja kalpeus); munuaissairaus; keuhkovaivat, mukaan lukien keuhkokuume ja nesteen kerääntyminen keuhkoihin; lisääntynyt ihon herkistyminen auringonvalolle; verisuonten tulehdus; ihosairaus, jolle on ominaista koko kehon ihon kuoriutuminen; ihon lupus erythematosus, joka todetaan ihottumasta kasvoissa, kaulassa ja päänahassa; allergiset reaktiot; heikkous ja lihaskramppit; muuttunut sydämensyke; verenpaineen lasku kehon asennon muutoksen jälkeen; sylkirauhasten turvotus; veren korkea sokeritaso; sokeria virtsassa; veren joidenkin rasvojen määrän nousu; veren korkea virtsahapon määrä, mikä voi aiheuttaa kihtiä.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta):

Akuutti hengitysvaikeus (merkkejä ovat voimakas hengenahdistus, kuume, heikotus ja sekavuus).

Yleisyys ”tuntematon”: Iho- ja huulisyöpä (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä), näön heikkeneminen tai kipu silmissä korkean silmänpaineen takia (mahdollisia merkkejä nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai akuutista ahdaskulmaglaukoomasta).

Tiedetään, että hydroklooritiatsidin haittavaikutukset saattavat lisääntyä annoksen suurentuessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CoAprovel-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CoAprovel sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat irbesartaani ja hydroklooritiatsidi. Yksi CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi, piidioksidi, magnesiumstearaatti, titaanidioksidi, makrogoli 3000, punainen ja keltainen rautaoksidi, karnaubavaha. Ks. kohta 2 ”CoAprovel sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

CoAprovel 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat persikanvärisiä, kaksoiskuperia, soikeanmuotoisia, ja niissä on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2876.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla läpipainopakkausissa, joissa on 14, 28, 30, 56, 84, 90 tai 98 tablettia. Myös 56 x 1 yksittäispakatun tabletin läpipainopakkausia on saatavilla sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Ranska

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours – Ranska

Sanofi-Aventis, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09

17404 Riells i Viabrea (Girona)

Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle
CoAprovel 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
irbesartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä CoAprovel on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CoAprovel-valmistetta
3. Miten CoAprovel-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CoAprovel-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä CoAprovel on ja mihin sitä käytetään

CoAprovel on kahden vaikuttavan aineen, irbesartaanin ja hydroklooritiatsidin, yhdistelmävalmiste. Irbesartaani kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Irbesartaani estää angiotensiini II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee.

Hydroklooritiatsidi kuuluu lääkeaineisiin (tiatsididiureetteihin), jotka lisäävät virtsaneritystä ja saavat siten aikaan verenpaineen laskun.

CoAprovel-valmisteen kaksi vaikuttavaa ainetta yhdessä alentavat verenpainetta enemmän kuin kumpikaan yksinään.

CoAprovel on tarkoitettu korkean verenpaineen hoitoon silloin, kun verenpaine ei pysy riittävästi hallinnassa pelkällä irbesartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CoAprovel-valmistetta

Älä käytä CoAprovel-valmistetta

- jos olet **allerginen** irbesartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet **allerginen** hydroklooritiatsidille tai muille sulfonamidiryhmän lääkkeille
- jos olet **vähintään kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää CoAprovel-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus ja imetys)
- jos sinulla on **vaikea maksa-** tai **munuaisvaiva**
- jos sinulla on **virtsaneritysongelmia**
- jos lääkäri on määrittänyt, että sinulla on **pysyvästi korkea veren kalsiumpitoisuus tai alhainen veren kaliumpitoisuus**
- jos sinulla on **diabetes tai munuaisten vajaatoiminta** ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat CoAprovel-valmistetta ja **jos jokin seuraavista koskee sinua:**

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja** tai **munuaissiirränäinen**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos sinulla on **maksavaivoja**
- jos sinulla on **diabetes**
- jos **sinulla ilmenee matalaa verensokeria** (oireita voivat olla hikoilu, heikotus, nälän tunne, huimaus, vapina, päänsärky, kasvojen punoitus tai kalpeus, tunnottomuus tai sydämentykytys) etenkin, jos saat hoitoa diabeteksen vuoksi
- jos sinulla on **punahukka** (tunnetaan myös nimellä lupus erythematosus, LED tai SLE)
- jos sinulla on **primäärinen aldosteronismi** (sairautila, jossa aldosteronihormonia erittyy liikaa ja natriumia imeytyy takaisin elimistöön, mikä vuorostaan kohottaa verenpainetta)
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni
- jos sinulla on ollut ihosyöpä tai jos sinulle kehittyy yllättävä ihomuutos hoidon aikana. Hydroklooritiatsidilla annettava hoito, etenkin sen pitkäaikainen käyttö suurilla annoksilla, saattaa suurentaa tiettyntyyppisten iho- ja huulisyöpien (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä) riskiä. Suojaa ihosi auringonvalolta ja UV-säteiltä, kun käytät CoAprovel -valmistetta.
- Jos sinulla on aiemmin ollut hengitysvaikeuksia tai keuhko-ongelmia (esimerkiksi tulehdus tai nesteen kertyminen keuhkoihin) hydroklooritiatsidin saannin jälkeen. Jos sinulle kehittyy vaikea hengenahdistus tai hengitysvaikeuksia CoAprovel-valmisteen ottamisen jälkeen, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia CoAprovel-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta CoAprovel-valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.

Katso myös kohdassa "Älä käytä CoAprovel-valmistetta" olevat tiedot.

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla) raskaaksi. CoAprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, ja sitä ei saa käyttää, jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta *Raskaus ja imetys*).

Kerro lääkärille myös:

- jos sinulla on **vähäsuolainen ruokavalio**
- jos sinulla esiintyy **epänormaalia janon tunnetta, suun kuivumista, yleistä heikkouden tunnetta, uneliaisuutta, lihaskipua tai suonenvetoja, pahoinvointia, oksentelua tai epänormaalin nopea sydämensyke**, jotka saattavat olla oireita hydroklooritiatsidin (CoAprovel-valmisteen sisältämä lääke) liian voimakkaasta vaikutuksesta
- jos huomaat lisääntyneen **herkistymisen auringonvalolle**, jonka oireena (kuten punoitus, kutina, turvotus, rakkulat) havaitset, että palat auringossa nopeammin kuin normaalisti
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai **sinut aiotaan nukuttaa**.
- jos sinulla ilmenee CoAprovel-hoidon aikana **näkökyvyn heikkenemistä tai kipua yhdessä silmässä tai molemmissa silmissä**. Nämä voivat olla oireita nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai lisääntyneestä silmänpaineesta (glaukooma) ja voivat ilmetä tunneista viikkoihin CoAprovelin ottamisen jälkeen. Hoitamattomana tämä voi johtaa pysyvään näkökyvyn menettämiseen. Jos sinulla on aiemmin ilmennyt penisilliini- tai sulfonamidiallergia, riskisi saada näitä oireita voi olla isompi. Lopeta CoAprovelin käyttö ja hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi.

Tämän valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

Lapset ja nuoret

CoAprovel-valmistetta ei saa antaa lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille).

Muut lääkevalmisteet ja CoAprovel

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

CoAprovel-valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Litiumia sisältäviä valmisteita ei tule käyttää CoAprovel-valmisteen kanssa ilman tarkkaa lääkärin valvontaa.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin:

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä käytä CoAprovel-valmistetta" ja "Varoitukset ja varotoimet").

Veriarvojesi seuranta voi olla tarpeen, jos käytät

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä tai muita diureetteja (nesteenoistolääkkeitä)
- eräitä ulostuslääkkeitä
- kihtilääkkeitä
- D-vitamiinia hoidollisena lisänä
- rytmihäiriölääkkeitä
- diabeteslääkkeitä (suun kautta otettavia tabletteja, kuten repaglinidia, tai insuliinia)
- karbamatsepiinia (epilepsialääke).

Lääkärille on tärkeää tietää, jos käytät muita verenpainetta alentavia valmisteita, steroideja, syöpälääkkeitä, kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä tai kolestyramiinia ja kolestipoliresiinejä veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseksi.

CoAprovel ruuan ja juoman kanssa

CoAprovel voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Jos käytät alkoholia tämän lääkkeen kanssa, huimauksen tunne voi suurentua seisomaan noustessa, erityisesti noustessa seisomaan istumasta johtuen CoAprovel-valmisteen sisältämästä hydroklooritiatsidista.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla) raskaaksi. Lääkäri tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan CoAprovel-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi, kun tiedät olevasi raskaana, ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä CoAprovel-valmisteen asemesta. CoAprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa, ja sitä ei saa käyttää, jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. CoAprovel-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkäri voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

CoAprovel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta tai väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärin kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

CoAprovel sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (kuten laktoosi-intoleranssi), keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

CoAprovel sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten CoAprovel-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annostus

Suosittelut CoAprovel-annos on yksi tabletti päivässä. Lääkäri määrää yleensä CoAprovel-tabletteja, jos aikaisemmin sinulle määrätty lääke ei laskenut verenpainettasi riittävästi. Lääkäri neuvoo, miten aiemmasta hoidosta siirrytään CoAprovel-hoittoon.

Lääkkeen ottaminen

CoAprovel otetaan **suun kautta**. Niele tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Voit ottaa CoAprovel-annoksen ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat CoAprovel-valmisteen ottamista, kunnes lääkäri toisin määrää.

Suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 6–8 viikon kuluttua hoidon alkamisesta.

Jos otat enemmän CoAprovel-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Lasten ei tule ottaa CoAprovel-valmistetta

CoAprovel-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa CoAprovel-valmisteen

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääketieteellistä hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania saaneilla potilailla.

Jos saat jonkin edellä mainituista oireista tai jos sinulla on hengenahdistusta, keskeytä CoAprovel-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Yleiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla kymmenestä

Melko harvinaiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla sadasta

Kliinisissä tutkimuksissa CoAprovel-valmisteella hoidetuilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

Yleiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla kymmenestä):

- pahoinvointi/oksentelu
- virtsaamishäiriöt
- väsymys
- huimaus (myös noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta)
- verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasi) tai munuaisten toimintaa mittaavien aineiden arvojen nousua (veren ureatyyppi, kreatiniini).

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (alle 1 potilaalla sadasta):

- ripuli
- alhainen verenpaine
- pyörtyily
- sydämensykkeen nopeutuminen
- kasvojen ja kaulan punoitus
- turvotus
- seksuaalitoimintojen häiriöt (ongelmia seksuaalisessa suorituskäytössä)
- verikokeet saattavat osoittaa veren kalium- ja natriumarvojen laskua.

Jos jokin näistä haittavaikutuksista aiheuttaa sinulle ongelmia, keskustele lääkärin kanssa.

CoAprovel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

CoAprovel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia.

Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheyttä ei tunneta, ovat: päänsärky, korvien soiminen, yskä, makuaistin häiriöt, ruuansulatushäiriöt, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt ja munuaisten toiminnan heikkeneminen, veren kaliumarvon nousu ja allergiset ihoreaktiot, kuten ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turvotus. Lisäksi melko harvinaisena haittavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Kuten muillakin yhdistelmä lääkkeillä, kumpaankaan yksittäiseen vaikuttavaan aineeseen liittyviä haittavaikutuksia ei voi sulkea pois.

Pelkkää irbesartaania saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myös rintakipua, vaikeita allergisia reaktioita (anafylaktista sokkia), pienentynyt veren punasolujen määrä (anemia – oireita saattavat olla väsymys, päänsärky, hengästyminen liikunnan yhteydessä, huimaus ja kalpeus), verihiutaleiden määrän laskua (veren hyytymisessä olennaisia verisoluja) ja verensokerin laskua on ilmoitettu.

Harvinaiset (enintään 1 potilaalla tuhannesta): suoliston angioedeema: suoliston turvotus, johon liittyviä oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Pelkkää hydroklooritiatsidia saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Ruokahalun menetys; mahanärkytys; vatsan krampit; ummetus; keltatauti (ihon ja/tai silmien valkuaisten keltaisuus); haimatulehdus, jolle on ominaista vaikea ylävatsakipu, johon usein liittyy pahoinvointia ja oksentelua; unihäiriöt; masennus; epätarkka näkö; valkosolujen puute, mikä voi aiheuttaa toistuvia tulehduksia ja kuumetta; verihiutaleiden (välttämättömiä verenhiyytymiselle) määrän lasku; punasolujen määrän lasku (anemia), jolle on ominaista väsymys, päänsärky, hengästyminen liikkuesssa, huimaus ja kalpeus); munuaissairaus; keuhkovaivat, mukaan lukien keuhkokuume ja nesteen kerääntyminen keuhkoihin; lisääntynyt ihon herkistyminen auringonvalolle; verisuonten tulehdus; ihosairaus, jolle on ominaista koko kehon ihon kuoriutuminen; ihon lupus erythematosus, joka todetaan ihottumasta kasvoissa, kaulassa ja päänahassa; allergiset reaktiot; heikkous ja lihaskrampit; muuttunut sydämensyke; verenpaineen lasku kehon asennon muutoksen jälkeen; sylkirauhasten turvotus; veren korkea sokeritaso; sokeria virtsassa; veren joidenkin rasvojen määrän nousu; veren korkea virtsahapon määrä, mikä voi aiheuttaa kihtiä.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta):

Akuutti hengitysvaikeus (merkkejä ovat voimakas hengenahdistus, kuume, heikotus ja sekavuus).

Yleisyys ”tuntematon”: Iho- ja huulisyöpä (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä), näön heikkeneminen tai kipu silmissä korkean silmänpaineen takia (mahdollisia merkkejä nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai akuutista ahdaskulmaglaukoomasta).

Tiedetään, että hydroklooritiatsidin haittavaikutukset saattavat lisääntyä annoksen suurentuessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CoAprovel-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CoAprovel sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat irbesartaani ja hydroklooritiatsidi. Yksi CoAprovel 300 mg/25 mg tabletti sisältää 300 mg irbesartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi, piidioksidi, magnesiumstearaatti, titaanidioksidi, makrogoli 3350, punainen, keltainen ja musta rautaoksidi, esigelatinoitu tärkkelys, karnaubavaha. Ks. kohta 2 ”CoAprovel sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

CoAprovel 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, kaksoiskuperia, soikeanmuotoisia, ja niissä on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2788.

CoAprovel 300 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla läpipainopakkausissa, joissa on 14, 28, 30, 56, 84, 90 tai 98 tablettia. Myös 56 x 1 yksittäispakatun tabletin läpipainopakkausia on saatavilla sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.