

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 26,65 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bikonveksna, ovalna tableta boje breskve s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2775 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija doze indicirana je za liječenje odraslih bolesnika čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo irbesartanom ili samo hidroklorotiazidom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

CoAprovel se može uzimati jedanput na dan, s hranom ili bez nje.

Preporučljivo je titriranje doze pojedinačnih sastojaka (tj. irbesartana i hidroklorotiazida).

Kad je klinički primjereno, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo hidroklorotiazidom ili irbesartanom u dozi od 150 mg;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati irbesartanom u dozi od 300 mg ili lijekom CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati lijekom CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Ne preporučuju se doze veće od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida jedanput na dan. Kada je potrebno, CoAprovel se može primjenjivati s drugim antihipertenzivnim lijekom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog hidroklorotiazida u sastavu lijeka, CoAprovel se ne preporučuje bolesnicima s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min.). Toj se skupini bolesnika preporučuju diuretici Henleove petlje umjesto tiazida. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega čiji je klirens kreatinina ≥ 30 ml/min (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

CoAprovel nije indiciran u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre. Tiazide treba s oprezom davati bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre. Za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije nije potrebna prilagodba doze lijeka CoAprovel (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka CoAprovel u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena lijeka CoAprovel u djece i adolescenata jer sigurnost i djelotvornost nisu utvrđene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na druge tvari koje su derivati sulfonamida (hidroklorotiazid je derivat sulfonamida)
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- Refraktorna hipokalijemija, hiperkalcijemija
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i kolestaza
- Istodobna primjena lijeka CoAprovel s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipotenzija - bolesnici s hipovolemijom: CoAprovel je rijetko povezan sa simptomatskom hipotenzijom u hipertenzivnih bolesnika koji nemaju druge rizične faktore koji bi uzrokovali hipotenziju. Simptomatska hipotenzija može se očekivati u bolesnika s hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog stroge terapije diureticima, smanjenog unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije započinjanja terapije lijekom CoAprovel.

Stenoza renalne arterije - renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije u jedinom funkcionalnom bubregu koji su liječeni inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II. Iako to nije dokumentirano za CoAprovel, može se očekivati sličan učinak.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad CoAprovel uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati razine kalija, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu. Nema iskustava s primjenom lijeka CoAprovel u bolesnika kojima je nedavno transplantiran

bubreg. CoAprovel ne smiju uzimati bolesnici s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može se pojaviti azotemija povezana s uzimanjem tiazidskih diuretika. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika koji imaju oslabljenu funkciju bubrega, s klirensom kreatinina ≥ 30 ml/min. Međutim, kombinaciju fiksne doze treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju blago do umjereno oštećenu funkciju bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min, ali < 60 ml/min).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS): postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Oštećena funkcija jetre: tiazide treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre jer male promjene ravnoteže tjelesnih tekućina i elektrolita mogu precipitirati hepatičku komu. Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka CoAprovel u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Primjena lijeka CoAprovel se stoga ne preporučuje.

Metabolički i endokrini učinci: terapija tiazidima može oslabiti toleranciju glukoze. Latentna šećerna bolest može postati izražena za vrijeme terapije tiazidima. Irbesartan može izazvati hipoglikemiju, osobito u bolesnika sa šećernom bolešću. U bolesnika liječenih inzulinom ili antidijabeticima potrebno je razmotriti odgovarajuću kontrolu glukoze u krvi; kada je to indicirano, može biti potrebno prilagoditi doze inzulina ili antidijabetika (vidjeti dio 4.5).

Povišenje razine kolesterola i triglicerida bilo je povezano s terapijom tiazidima; međutim, pri dozi od 12,5 mg koliko sadrži CoAprovel, zabilježeni su minimalni učinci ili ih uopće nije bilo. U određenih bolesnika koji uzimaju tiazide može se pojaviti hiperuricemija ili se može ubrzati razvoj klinički izraženog gihta.

Poremećaj elektrolita: kao kod svih bolesnika koji uzimaju diuretike, potrebno je periodički i u primjerenim intervalima kontrolirati razinu serumskih elektrolita.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine i elektrolita (hipokalijemiju, hiponatrijemiju i hipokloremijsku alkalozu). Znaci koji upozoravaju na neravnotežu tekućine i elektrolita su suhoća u ustima, žeđ, slabost, letargija, omamljenost, nemir, bol ili grčevi u mišićima, mišićna slabost, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji poput mučnine i povraćanja.

Iako se pri primjeni tiazida može razviti hipokalijemija, istodobna primjena irbesartana može smanjiti hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. Rizik od razvoja hipokalijemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s pojačanom diurezom, u bolesnika koji oralno uzimaju premalo elektrolita i u bolesnika koji istodobno uzimaju kortikosteroide ili adrenokortikotropne hormone (ACTH). Nasuprot tomu, zbog irbesartana u sastavu lijeka CoAprovel može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako istodobno postoji narušena funkcija bubrega i/ili srčano zatajenje i šećerna bolest. U rizičnih bolesnika preporučuje se odgovarajuća kontrola razine kalija u serumu. Diuretici koji štede

kalij, nadomjesti kalija ili nadomjesti soli koji sadrže kalij moraju se s oprezom istodobno primjenjivati s lijekom CoAprovel (vidjeti dio 4.5).

Nema dokaza da irbesartan smanjuje ili sprječava hiponatrijemiju potaknutu diureticima. Deficit klorida je općenito blag i ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom i uzrokovati povremeno i blago povišenje razine kalcija u serumu ako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcija. Izražena hiperkalcijemija može biti znak prikrivenog hiperparatiroidizma. Potrebno je prekinuti liječenje tiazidima prije obavljanja testova funkcije paratiroidnih žlijezda.

Tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija mokraćom, što može dovesti do hipomagnezijemije.

Intestinalni angioedem:

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući lijek CoAprovel (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka CoAprovel i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne povlačenje simptoma.

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka CoAprovel (vidjeti dio 4.5).

Anti-doping test: hidroklorotiazid u sastavu lijeka može proizvesti pozitivan analitički rezultat antidoping testa.

Općenito: u bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II koji utječu na taj sustav bilo je povezano s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i rijetko s pojavom akutnog zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg drugog antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid mogu se pojaviti u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju ili nemaju alergiju ili bronhalnu astmu, no češće su u bolesnika koji ih imaju.

U primjeni tiazidskih diuretika zabilježena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog eritemskog lupusa.

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti prilikom primjene tiazidskih diuretika (vidjeti dio 4.8). Ako se tijekom liječenja pojavi reakcija fotoosjetljivosti, preporučuje se prekid terapije. Ako se ocijeni da je ponovna primjena diuretika neophodna, preporučuje se da se izložena područja kože zaštite od Sunca ili umjetnog UVA zračenja.

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog kuta: lijekovi koji sadrže sulfonamide ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Iako je hidroklorotiazid sulfonamid, kod njegove su primjene dosad prijavljeni samo izolirani slučajevi akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštrote vida ili boli u oku, a obično se javljaju od nekoliko sati do nekoliko tjedana nakon početka liječenja. Akutni glaukom zatvorenog kuta koji se ne liječi može prouzročiti trajan gubitak vida. Primarno liječenje je

prekid primjene lijeka što je prije moguće. Ako se očni tlak i dalje ne može staviti pod kontrolu, možda će trebati razmotriti hitno liječenje lijekovima ili kirurški zahvat. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamid ili penicilin u povijesti bolesti (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tableta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tableta sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvama epidemiološkim ispitivanjima na temelju danskog Nacionalnog registra za rak.

Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC. Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka CoAprovel i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ostali antihipertenzivni lijekovi: antihipertenzivni učinak lijeka CoAprovel može se pojačati istodobnim uzimanjem drugih antihipertenziva. Irbesartan i hidroklorotiazid (u dozama do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida) primjenjivani su sa sigurnošću u kombinaciji s drugim antihipertenzivima uključujući blokatore kalcijevih kanala i blokatore beta-adrenergičkih receptora. Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do hipovolemije i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije irbesartanom u monoterapiji ili u kombinaciji s tiazidskim diureticima te stoga prije toga treba korigirati hipovolemiju (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitore: podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima zabilježen je reverzibilni porast koncentracija serumskog litija i njegove toksičnosti. Za sada su slični učinci s irbesartanom zabilježeni veoma rijetko. Nadalje, tiazidi smanjuju renalni klirens litija pa uzimanje lijeka CoAprovel može povećati rizik od toksičnosti litija. Stoga se kombinacija litija i lijeka

CoAprovel ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pomna kontrola razine litija u serumu.

Lijekovi koji utječu na razinu kalija: učinak hidroklorotiazida na sniženje razine kalija umanjen je učinkom irbesartana koji šteti izlučivanje kalija. Može se, međutim, očekivati da učinak hidroklorotiazida na razinu kalija u serumu bude potenciran drugim lijekovima koji su povezani s gubitkom kalija i hipokalijemijom (primjerice, drugi diuretici koji potiču kaliurezu, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrij). Suprotno tomu, temeljem iskustva s drugim lijekovima koji ometaju funkciju renin-angiotenzinskog sustava, istodobna primjena diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povećati razinu kalija u serumu (primjerice heparinnatrij), može uzrokovati povećanje razine kalija u serumu. Preporučuje se pratiti razinu kalija u serumu kod rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji razine kalija u serumu: pri istodobnoj primjeni lijeka CoAprovel i drugih lijekova na čije djelovanje utječu poremećaji kalija (primjerice glikozidi digitalisa, antiaritmici) preporučuje se periodičko praćenje razine kalija u serumu.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na odgovarajući način hidrirati, a bubrežnu funkciju treba kontrolirati na početku primjene istodobne terapije te periodički nakon toga.

Repaglinid: irbesartan može inhibirati prijenosnik organskih aniona 1B1 (OATP1B1). U kliničkom je ispitivanju prijavljeno da je irbesartan povećao 1,8 puta vrijednost C_{max} i 1,3 puta vrijednost AUC-a repaglinida (supstrata OATP1B1) kada se primjenjivao 1 sat prije repaglinida. U drugom ispitivanju nisu prijavljene relevantne farmakokinetičke interakcije kada su se dva lijeka primjenjivala istodobno. Stoga, možda će biti potrebna prilagodba doze antidijabetika kao što je repaglinid (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: prema rezultatima kliničkih ispitivanja hidroklorotiazid ne utječe na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu procijenjeni učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Pri istodobnoj primjeni irbesartana i digoksina, farmakokinetika digoksina nije se promijenila.

Dodatne informacije o interakcijama hidroklorotiazida: pri istodobnom liječenju, sljedeći lijekovi mogu ući u interakciju s tiazidskim diureticima:

Alkohol: može se pojaviti izraženija ortostatska hipotenzija;

Antidijabetici (oralni pripravci i inzulini): može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika (vidjeti dio 4.4);

Kolestiramin i smole kolestipola: apsorpcija hidroklorotiazida oslabljena je u prisutnosti smola anionskih izmjenjivača. CoAprovel se mora uzeti najmanje jedan sat prije ili 4 sata poslije tih lijekova;

Kortikosteroidi, ACTH: može se pojačati gubitak elektrolita, posebice hipokalijemija;

Glikozidi digitalisa: tiazidima izazvana hipokalijemija ili hipomagnezijemija potiču pojavu srčanih aritmija uzrokovanih digitalisom (vidjeti dio 4.4);

Nesteroidni protuupalni lijekovi: u nekih bolesnika primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može smanjiti diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazida;

Presorni amini (primjerice noradrenalin): učinak presornih amina može biti smanjen, ali ne dovoljno da se isključi njihova primjena;

Nedepolarizirajući relaksansi koštanih mišića (primjerice tubokurarin): hidroklorotiazid može potencirati učinak nedepolarizirajućih relaksansa koštanih mišića;

Lijekovi protiv gihta: budući da hidroklorotiazid može povišiti razinu mokraćne kiseline u serumu, može biti potrebno prilagoditi dozu lijekova za liječenje gihta. Može biti potrebno povećati dozu probenecida ili sulfipirazona. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol;

Kalcijeve soli: zbog smanjene ekskrecije, tiazidi mogu povišiti razinu kalcija u serumu. Ako se moraju propisati nadomjesti kalcija ili lijekovi koji čuvaju kalcij (primjerice terapija vitaminom D), potrebno je nadzirati razinu kalcija u serumu i sukladno tomu prilagoditi dozu kalcija;

Karbamazepin: istodobna primjena karbamazepina i hidroklorotiazida povezana je s rizikom od simptomatske hiponatrijemije. Tijekom istodobne primjene treba pratiti razine elektrolita. Ako je moguće, treba primjenjivati diuretike iz neke druge skupine;

Druge interakcije: tiazidi mogu pojačati hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida. Smanjujući gastrointestinalni motilitet i brzinu pražnjenja želuca, antikolinergične tvari (primjerice atropin, beperiden) mogu povećati bioraspoloživost tiazidskih diuretika. Tiazidi mogu povećati rizik od razvoja nuspojava uzrokovanih amantadinom. Tiazidi mogu smanjiti bubrežnu ekskreciju citotoksičnih lijekova (primjerice ciklofosfamida, metotreksata) i pojačati njihove mijelosupresivne učinke.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti receptora angiotenzina II

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon primjene ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu bili dostatni za donošenje zaključaka; međutim manji porast rizika ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, uvesti alternativnu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako se antagonisti receptora angiotenzina II uzimaju od drugog tromjesečja trudnoće na dalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid

Iskustvo s primjenom hidroklorotiazida u trudnoći, a posebno u prvom tromjesečju, je ograničeno. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna. Hidroklorotiazid prolazi kroz placentu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida može se zaključiti da njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može ugroziti feto-placentarnu perfuziju i uzrokovati nuspojave kod fetusa i novorođenčadi poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenog plazmatskog volumena i placentalne hipoperfuzije, bez pozitivnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica osim u rijetkim slučajevima kada se ne može primijeniti nijedna druga terapija.

Budući da CoAprovel sadrži hidroklorotiazid, ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Ako se planira trudnoća, potrebno je unaprijed prijeći na prikladnu alternativnu terapiju.

Dojenje

Antagonisti receptora angiotenzina II

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka CoAprovel tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s bolje ustanovljenim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuje li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Raspoloživi farmakodinamički/toksikološki podaci za štakore pokazuju da se irbesartan i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za pojedinosti vidjeti dio 5.3).

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčinom mlijeku u manjim količinama. Tiazidi u visokim dozama koje uzrokuju intenzivnu diurezu mogu inhibirati proizvodnju mlijeka. Ne preporučuje se upotreba lijeka CoAprovel tijekom dojenja. Ako se CoAprovel primjenjuje tijekom dojenja, njegove doze trebaju biti što je moguće niže.

Plodnost

Irbesartan nije utjecao na plodnost liječenih štakora ili njihovog potomstva sve do onih doza koje izazivaju prve znakove toksičnosti u roditelja (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, CoAprovel ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom liječenja hipertenzije mogu povremeno pojaviti omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

Irbesartan/hidroklorotiazid u kombinaciji

Od 898 hipertenzivnih bolesnika koji su primali različite doze irbesartana/hidroklorotiazida (raspon: od 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) u placebom kontroliranim ispitivanjima, u 29,5% bolesnika zabilježene su nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave bile su omaglica (5,6%), umor (4,9%), mučnina/povraćanje (1,8%) i abnormalno mokrenje (1,4%). Također, u kliničkim ispitivanjima često je zabilježeno povećanje koncentracije dušika iz ureje u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN; 2,3%), kreatin kinaze (1,7%) i kreatinina (1,1%).

U tablici 1. prikazane su nuspojave prikupljene spontanijem prijavljivanjem te u placebom kontroliranim ispitivanjima.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave prikupljene u placebom kontroliranim ispitivanjima i spontanijem prijavljivanjem		
<i>Pretrage:</i>	Često:	porast koncentracije dušika iz ureje u krvi (BUN), kreatinina i kreatin kinaze
	Manje često:	smanjenje koncentracije kalija i natrija u serumu
<i>Srčani poremećaji:</i>	Manje često:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	Često:	omaglica
	Manje često:	ortostatska omaglica
	Nepoznato:	glavobolja
<i>Poremećaji uha i labirinta:</i>	Nepoznato:	tinitus
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:</i>	Nepoznato:	kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	Često:	mučnina/povraćanje
	Manje često:	proljev
	Nepoznato:	dispepsija, disgeuzija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	Često:	abnormalnosti mokrenja
	Nepoznato:	oslabljena bubrežna funkcija uključujući izolirane slučajeve bubrežnog zatajenja kod rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	Manje često:	oticanje ekstremiteta
	Nepoznato:	artralgija, mialgija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	Nepoznato:	hiperkalijemija
<i>Krvožilni poremećaji:</i>	Manje često:	crvenilo praćeno osjećajem vrućine
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	Često:	umor
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	Nepoznato:	reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	Manje često:	žutica
	Nepoznato:	hepatitis, abnormalna funkcija jetre
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:</i>	Manje često:	seksualna disfunkcija, promjene libida

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama lijeka: uz navedene nuspojave kombiniranog lijeka, moguće nuspojave lijeka CoAprovel mogu biti i one prethodno prijavljene za pojedinačne komponente lijeka. Tablice 2. i 3. prikazuju nuspojave prijavljene za pojedinačne komponente lijeka CoAprovel.

Tablica 2. Nuspojave prijavljene pri primjeni samo irbesartana		
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>	Nepoznato:	anemija, trombocitopenija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	Manje često:	bol u prsištu
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	Nepoznato:	anafilaktička reakcija uključujući anafilaktički šok
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	Nepoznato:	hipoglikemija
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	Rijetko:	intestinalni angioedem

Tablica 3. Nuspojave prijavljene pri primjeni samo hidroklorotiazida		
<i>Pretrage:</i>	Nepoznato:	poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hipokalijemiju i hiponatrijemiju, vidjeti dio 4.4), hiperuricemija, glikozurija, hiperglikemija, porast koncentracije kolesterola i triglicerida
<i>Srčani poremećaji:</i>	Nepoznato:	srčane aritmije
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>	Nepoznato:	aplastična anemija, depresija koštane srži, neutropenija/agranulocitoza, hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	Nepoznato:	vrtočica, parestezija, ošamućenost, nemir
<i>Poremećaji oka:</i>	Nepoznato:	prolazno zamagljen vid, ksantopsija, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:</i>	Vrlo rijetko:	akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)
	Nepoznato:	respiratorni distress (uključujući pneumonitis i plućni edem)
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	Nepoznato:	pankreatitis, anoreksija, proljev, konstipacija, iritacija želuca, sijaloadenitis, gubitak apetita
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	Nepoznato:	intersticijski nefritis, bubrežna disfunkcija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	Nepoznato:	anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis), kožne reakcije slične eritemskom lupusu, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa, reakcije fotoosjetljivosti, osip, urtikarija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	Nepoznato:	slabost, mišićni spazam
<i>Krvožilni poremećaji:</i>	Nepoznato:	posturalna hipotenzija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	Nepoznato:	vrućica
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	Nepoznato:	žutica (intrahepatička kolestatska žutica)
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	Nepoznato:	depresija, poremećaji spavanja
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	Nepoznato:	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Nuspojave hidroklorotiazida ovisne o dozi (poglavito poremećaj elektrolita) mogu postati izraženije prilikom titiranja doze hidroklorotiazida.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom CoAprovel. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu koje je prošlo od uzimanja lijeka i o težini simptoma. Preporučene mjere uključuju poticanje povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Često je potrebno mjeriti razinu elektrolita i kreatinina u serumu. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika je potrebno položiti u ležeći položaj i brzo mu dati nadomjeske za natrij i volumen.

Najčešće očekivane manifestacije predoziranja irbesartanom su hipotenzija i tahikardija; također se može pojaviti bradikardija.

Predoziranje hidroklorotiazidom povezano je s manjkom elektrolita (hipokalijemija, hipokloremija, hiponatrijemija) i dehidracijom zbog prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalijemija može izazvati spazam mišića i/ili pojačati srčane aritmije koje se mogu pojaviti uz istodobnu primjenu glikozida digitalisa ili nekih antiaritmika.

Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom. Nije utvrđeno u kojoj se mjeri hidroklorotiazid uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, kombinacije
ATK oznaka: C09DA04.

Mehanizam djelovanja

CoAprovel je kombinacija irbesartana, antagonista receptora angiotenzina II, i hidroklorotiazida, tiazidskog diuretika. Kombinacija ovih sastojaka ima povećani antihipertenzivni učinak te izrazitije smanjuje krvni tlak nego svaka komponenta zasebno.

Irbesartan je snažan, oralno djelotvoran, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (podtip AT₁). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT₁ receptorom, bez obzira na izvor ili način sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) dovodi do povećanja razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanja koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama, u bolesnika bez rizika od poremećaja ravnoteže elektrolita, irbesartan u monoterapiji ne utječe značajno na razinu serumskog kalija (vidjeti dio 4.4 i 4.5). Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji generira angiotenzin II, te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Nije potpuno poznat mehanizam antihipertenzivnog djelovanja tiazidskih diuretika. Tiazidi djeluju na mehanizam reapsorpcije elektrolita u bubrežnim tubulima, izravno pojačavajući izlučivanje natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko

djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, pojačava aktivnost renina u plazmi, pojačava sekreciju aldosterona, s posljedičnim pojačanim gubitkom kalija i bikarbonata mokraćom te sniženjem koncentracije kalija u serumu. Pretpostavka je da istodobna primjena irbesartana, blokadom sustava renin-angiotenzin-aldosteron, utječe na sprječavanje gubitka kalija povezanog s primjenom tih diuretika. S hidroklorotiazidom početak diureze nastupa nakon 2 sata, vršni učinak postiže se nakon 4 sata, dok djelovanje traje 6 – 12 sati.

Kombinacija hidroklorotiazida i irbesartana dodatno smanjuje krvni tlak, ovisno o dozi, u njihovom terapijskom rasponu doza. Dodatak 12,5 mg hidroklorotiazida dozi od 300 mg irbesartana jedanput na dan bolesnicima koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 300 mg irbesartana u monoterapiji doveo je do daljnjeg smanjenja dijastoličkog krvnog tlaka (u usporedbi s placebo) za 6,1 mm Hg u vrijeme najniže koncentracije u krvi (24 sata nakon uzimanja doze). Kombinacija 300 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida dovela je do sveukupnog sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka korigiranog za placebo za 13,6/11,5 mm Hg.

Ograničeni klinički podaci (7 od 22 bolesnika) upućuju na mogućnost da se bolesnicima čiji krvni tlak nije kontroliran kombinacijom doze od 300 mg/12,5 mg tlak može kontrolirati povećanjem doze do 300 mg/25 mg. U tih je bolesnika pojačan učinak na snižavanje krvnog tlaka zabilježen za sistolički i za dijastolički krvni tlak (13,3 odnosno 8,3 mm Hg).

U bolesnika s blagom do srednje teškom hipertenzijom doza od 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida jedanput na dan dovela je do srednje vrijednosti sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka za 12,9/6,9 mm Hg (prilagođeno za placebo) u vrijeme najniže koncentracije u krvi (24 sata nakon uzimanja doze). Vrhunac djelovanja nastupa nakon 3 – 6 sati. Na osnovi ambulantnih mjerenja krvnog tlaka utvrđeno je da kombinacija od 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida jednom na dan uzrokuje konzistentno smanjenje krvnog tlaka u periodu od 24 sata, uz srednje vrijednosti 24-satnih smanjenja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka korigiranog za placebo od 15,8/10,0 mm Hg. Na osnovi ambulantnih mjerenja krvnog tlaka učinci najniže i najviše koncentracije pri primjeni lijeka CoAprovel 150 mg/12,5 mg iznosili su 100%. Učinci najniže i najviše koncentracije na sniženje krvnog tlaka nakon primjene lijeka CoAprovel 150 mg/12,5 mg odnosno CoAprovel 300 mg/12,5 mg, prema mjerenjima manžetom za vrijeme kontrolnog pregleda, iznosili su 68% odnosno 76%. Ti su učinci zabilježeni tijekom 24 sata bez prekomjernog sniženja krvnog tlaka pri vršnoj koncentraciji i sukladni su sa sigurnim i učinkovitim sniženjem krvnog tlaka u intervalu jednokratne dnevne primjene.

Bolesnicima čiji se tlak ne može učinkovito kontrolirati samo sa 25 mg hidroklorotiazida, dodatak irbesartana omogućuje dodatno smanjenje sistoličkog/dijastoličkog tlaka korigirano za placebo za prosječno 11,1/7,2 mm Hg.

Učinak irbesartana u kombinaciji s hidroklorotiazidom na sniženje krvnog tlaka vidljiv je nakon prve doze, značajno prisutan tijekom 1 – 2 tjedna, a maksimalan učinak nastupa nakon 6 – 8 tjedana. U dugoročnim ispitivanjima praćenja, učinak kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid održao se kroz više od godinu dana. Iako nisu provedena posebna ispitivanja s lijekom CoAprovel, ni s irbesartanom niti s hidroklorotiazidom nije primijećen povratak hipertenzije (tzv. *rebound* hipertenzija).

Nije proučavan učinak kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida na morbiditet i mortalitet. Epidemiološka su ispitivanja pokazala da dugoročno liječenje hidroklorotiazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Ne postoji razlika u terapijskom odgovoru bolesnika na CoAprovel s obzirom na dob ili spol. Kao što je to slučaj i s drugim lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin, osobe crne rase koje boluju od hipertenzije imaju znatno slabiji odgovor na monoterapiju irbesartanom. Kad se irbesartan primijeni zajedno s malom dozom hidroklorotiazida (primjerice 12,5 mg na dan), antihipertenzivni učinak u bolesnika crne rase približava se učinku kod drugih rasa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka CoAprovel kao inicijalne terapije za tešku hipertenziju (dijastolički tlak u sjedećem položaju ≥ 110 mmHg) ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom, u trajanju od 8 tjedana, s paralelnom skupinom. Randomizirano je ukupno 697 bolesnika, u omjeru 2:1, u skupinu koja je primala kombinaciju irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg ili u skupinu koja je primala irbesartan 150 mg. Nakon jednog tjedna doze su sustavno forsirano titrirane (prije procjene odgovora na nisku dozu) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg odnosno irbesartan 300 mg.

Ispitivanje je uključivalo 58% muškaraca. Srednja dob bolesnika bila je 52,5 godina; 13% ispitanika bilo je u dobi od 65 godina ili više, a samo 2% u dobi od 75 godina ili više. Od šećerne bolesti bolovalo je 12% bolesnika, 34% ih je imalo hiperlipidemiju, a najčešće kardiovaskularno stanje bila je stabilna angina pectoris i to u 3,5% sudionika.

Primarni cilj ispitivanja bio je usporediti omjer bolesnika čiji je dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju bio kontroliran (< 90 mmHg) u 5. tjednu liječenja. Pri najnižoj koncentraciji lijeka u krvi, 47,2% bolesnika koji su primali kombinaciju irbesartan/hidroklorotiazid postiglo je dijastolički tlak < 90 mmHg, u usporedbi s 33,2% bolesnika koji su primali irbesartan ($p < 0,0005$). Srednja vrijednost krvnog tlaka na početku ispitivanja bila je približno 172/113 mmHg u svakoj skupini, a smanjivanje sistoličkog/dijastoličkog tlaka u sjedećem položaju u pet tjedana iznosilo je 30,8/24,0 mmHg za irbesartan/hidroklorotiazid te 21,1/19,3 mmHg za irbesartan ($p < 0,0001$).

Vrste i incidencije nuspojava prijavljenih za bolesnike liječene kombinacijom bile su slične profilu nuspojava u bolesnika na monoterapiji. Tijekom osmotjednog liječenja nije bilo prijavljenih slučajeva sinkope niti u jednoj od skupina. U skupini podvrgnutoj kombiniranoj terapiji bilo je 0,6% bolesnika s hipotenzijom i 2,8% bolesnika s omaglicom kao nuspojavama, dok je taj postotak u skupini na monoterapiji iznosio 0% za hipotenziju i 3,1% za omaglicu.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET [engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] i VA NEPHRON-D [engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedno ispitivanje uključilo je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23 – 1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68 – 4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Drugo ispitivanje pokazalo je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7 – 2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0 – 4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7 – 10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Istodobna primjena hidroklorotiazida i irbesartana ne utječe na farmakokinetiku bilo kojeg od njih.

Apsorpcija

Irbesartan i hidroklorotiazid su oralno aktivne tvari i ne zahtijevaju biotransformaciju da bi bile djelotvorne. Nakon peroralne primjene lijeka CoAprovel apsolutna oralna bioraspoloživost je 60 – 80% za irbesartan, odnosno 50 – 80% za hidroklorotiazid. Hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka CoAprovel. Vršnu koncentraciju u plazmi nakon peroralne primjene irbesartan postiže za 1,5 – 2 sata, a hidroklorotiazid za 1 – 2,5 sata.

Distribucija

Oko 96% irbesartana veže se za proteine u plazmi, sa zanemarivim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije irbesartana je 53 – 93 litre. Za proteine u plazmi veže se 68% hidroklorotiazida, a njegov prividni volumen distribucije iznosi 0,83 – 1,14 l/kg.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika irbesartana je linearna i proporcionalna dozi u rasponu doza od 10 do 600 mg. Manje nego proporcionalan porast oralne apsorpcije uočen je pri dozama većima od 600 mg; mehanizam tog porasta nije poznat. Sveukupni tjelesni klirens iznosi 157 – 176, a bubrežni 3 – 3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11 – 15 sati. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničena akumulacija irbesartana ($< 20\%$) zabilježena je u plazmi nakon primjene ponovljenih doza jedanput na dan. U jednom su ispitivanju zabilježene nešto više koncentracije irbesartana u plazmi u bolesnika s hipertenzijom. Nije, međutim, bilo razlika glede poluvijeka i akumulacije irbesartana. Nije potrebna prilagodba doziranja u žena. Vrijednosti AUC i C_{max} irbesartana također su bile nešto veće u starijih (≥ 65 godina) nego u mlađih bolesnika (18 do 40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. U starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu. Srednja vrijednost poluvijeka hidroklorotiazida u plazmi je u rasponu od 5 do 15 sati.

Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene ^{14}C irbesartana, 80 – 85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). Ispitivanja *in vitro* upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450; izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili intravenske primjene ^{14}C irbesartana oko 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana. Hidroklorotiazid se ne metabolizira, ali se brzo eliminira iz organizma putem bubrega. Najmanje 61% peroralno primijenjene doze eliminira se nepromijenjeno unutar 24 sata. Hidroklorotiazid prolazi placentalnu, ali ne i krvno-moždanu barijeru te se izlučuje u majčino mlijeko.

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom. U bolesnika čiji je klirens kreatinina $< 20 \text{ ml/min}$, zabilježeno je da se poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida povisi na 21 sat.

Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s teško oštećenom funkcijom jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Irbesartan/hidroklorotiazid

Rezultati dobiveni u ispitivanjima na štakorima i makaki majmunima koja su trajala do 6 mjeseci pokazali su da primjena kombinacije nije povećala nijednu od prijavljenih toksičnosti pojedinih komponenti, niti je izazvala bilo kakvu novu toksičnost. Osim toga, nisu uočeni toksikološki sinergistički učinci.

Nema dokaza o mutagenom ili klastogenom učinku kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida. U ispitivanjima na životinjama nije procijenjen karcinogeni potencijal kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida.

Učinci kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida na plodnost nisu procijenjeni u ispitivanjima na životinjama. Nisu uočeni teratogeni učinci na štakorima kojima je davana kombinacija irbesartana i hidroklorotiazida u dozama koje su bile toksične za majku.

Irbesartan

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, visoke doze irbesartana uzrokovale su smanjenje vrijednosti eritrocita. Pri vrlo visokim dozama, degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) izazvane su u štakora i makaki majmuna, što se smatra sekundarnim učinkom uz hipotenzivne učinke irbesartana koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazvao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica. Smatra se da je ovaj nalaz uzrokovan farmakološkim djelovanjem irbesartana od male kliničke važnosti.

Nije bilo dokaza mutagenosti, klastogenosti ili karcinogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u ispitivanjima na mužjacima i ženkama štakora. Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežne nakapnice, hidroureter ili potkožni edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Abortus ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su izazvale značajnu toksičnost za majku, uključujući smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ili

kunića. Ispitivanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Hidroklorotiazid

U nekim eksperimentalnim modelima primijećeni su dvosmisleni dokazi o genotoksičnom i karcinogenom učinku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
laktoza hidrat
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
kukuruzni škrob, prethodno geliran
željezov oksid, crveni i žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija s 14 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 28 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 56 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 98 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 56 x 1 tabletom u perforiranom PVC/PVDC/aluminij blisterima djeljivima na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/086/001-003

EU/1/98/086/007

EU/1/98/086/009

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. listopada 1998.

Datum posljednje obnove: 1. listopada 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 300 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 65,8 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bikonveksna, ovalna tableta boje breskve s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2776 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija doze indicirana je za liječenje odraslih bolesnika čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo irbesartanom ili samo hidroklorotiazidom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

CoAprovel se može uzimati jedanput na dan, s hranom ili bez nje.

Preporučljivo je titriranje doze pojedinačnih sastojaka (tj. irbesartana i hidroklorotiazida).

Kad je klinički primjereno, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo hidroklorotiazidom ili irbesartanom u dozi od 150 mg;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati irbesartanom u dozi od 300 mg ili lijekom CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati lijekom CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Ne preporučuju se doze veće od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida jedanput na dan. Kada je potrebno, CoAprovel se može primjenjivati s drugim antihipertenzivnim lijekom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog hidroklorotiazida u sastavu lijeka, CoAprovel se ne preporučuje bolesnicima s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min.). Toj se skupini bolesnika preporučuju diuretici

Henleove petlje umjesto tiazida. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega čiji je klirens kreatinina ≥ 30 ml/min (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

CoAprovel nije indiciran u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre. Tiazide treba s oprezom davati bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre. Za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije nije potrebna prilagodba doze lijeka CoAprovel (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka CoAprovel u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena lijeka CoAprovel u djece i adolescenata jer sigurnost i djelotvornost nisu utvrđene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na druge tvari koje su derivati sulfonamida (hidroklorotiazid je derivat sulfonamida)
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- Refraktorna hipokalijemija, hiperkalcijemija
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i kolestaza
- Istodobna primjena lijeka CoAprovel s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipotenzija - bolesnici s hipovolemijom: CoAprovel je rijetko povezan sa simptomatskom hipotenzijom u hipertenzivnih bolesnika koji nemaju druge rizične faktore koji bi uzrokovali hipotenziju. Simptomatska hipotenzija može se očekivati u bolesnika s hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog stroge terapije diureticima, smanjenog unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije započinjanja terapije lijekom CoAprovel.

Stenoza renalne arterije - renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije u jedinom funkcionalnom bubregu koji su liječeni inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II. Iako to nije dokumentirano za CoAprovel, može se očekivati sličan učinak.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad CoAprovel uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati razine kalija, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu. Nema iskustava s primjenom lijeka CoAprovel u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg. CoAprovel ne smiju uzimati bolesnici s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može se pojaviti azotemija povezana s uzimanjem tiazidskih diuretika. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika koji imaju oslabljenu funkciju bubrega, s klirensom kreatinina ≥ 30 ml/min. Međutim, kombinaciju fiksne doze treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju blago do umjereno oštećenu funkciju bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min, ali < 60 ml/min).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS): postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Oštećena funkcija jetre: tiazide treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre jer male promjene ravnoteže tjelesnih tekućina i elektrolita mogu precipitirati hepatičku komu. Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka CoAprovel u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Primjena lijeka CoAprovel se stoga ne preporučuje.

Metabolički i endokrini učinci: terapija tiazidima može oslabiti toleranciju glukoze. Latentna šećerna bolest može postati izražena za vrijeme terapije tiazidima. Irbesartan može izazvati hipoglikemiju, osobito u bolesnika sa šećernom bolešću. U bolesnika liječenih inzulinom ili antidijabeticima potrebno je razmotriti odgovarajuću kontrolu glukoze u krvi; kada je to indicirano, može biti potrebno prilagoditi doze inzulina ili antidijabetika (vidjeti dio 4.5).

Povišenje razine kolesterola i triglicerida bilo je povezano s terapijom tiazidima; međutim, pri dozi od 12,5 mg koliko sadrži CoAprovel, zabilježeni su minimalni učinci ili ih uopće nije bilo. U određenih bolesnika koji uzimaju tiazide može se pojaviti hiperuricemija ili se može ubrzati razvoj klinički izraženog gihta.

Poremećaj elektrolita: kao kod svih bolesnika koji uzimaju diuretike, potrebno je periodički i u primjerenim intervalima kontrolirati razinu serumskih elektrolita.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine i elektrolita (hipokalijemiju, hiponatrijemiju i hipokloremijsku alkalozu). Znaci koji upozoravaju na neravnotežu tekućine i elektrolita su suhoća u ustima, žeđ, slabost, letargija, omamljenost, nemir, bol ili grčevi u mišićima, mišićna slabost, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji poput mučnine i povraćanja.

Iako se pri primjeni tiazida može razviti hipokalijemija, istodobna primjena irbesartana može smanjiti hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. Rizik od razvoja hipokalijemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s pojačanom diurezom, u bolesnika koji oralno uzimaju premalo elektrolita i u bolesnika koji istodobno uzimaju kortikosteroide ili adrenokortikotropne hormone (ACTH). Nasuprot tomu, zbog irbesartana u sastavu lijeka CoAprovel može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako istodobno postoji narušena funkcija bubrega i/ili srčano zatajenje i šećerna bolest. U rizičnih bolesnika preporučuje se odgovarajuća kontrola razine kalija u serumu. Diuretici koji štede kalij, nadomjesti kalija ili nadomjesti soli koji sadrže kalij moraju se s oprezom istodobno primjenjivati s lijekom CoAprovel (vidjeti dio 4.5).

Nema dokaza da irbesartan smanjuje ili sprječava hiponatrijemiju potaknutu diureticima. Deficit klorida je općenito blag i ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom i uzrokovati povremeno i blago povišenje razine kalcija u serumu ako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcija. Izražena hiperkalcijemija može biti znak prikrivenog hiperparatireoidizma. Potrebno je prekinuti liječenje tiazidima prije obavljanja testova funkcije paratireoidnih žlijezda.

Tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija mokraćom, što može dovesti do hipomagnezijemije.

Intestinalni angioedem:

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući lijek CoAprovel (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka CoAprovel i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne povlačenje simptoma.

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka CoAprovel (vidjeti dio 4.5).

Anti-doping test: hidroklorotiazid u sastavu lijeka može proizvesti pozitivan analitički rezultat antidoping testa.

Općenito: u bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II koji utječu na taj sustav, bilo je povezano s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i rijetko s pojavom akutnog zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg drugog antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid mogu se pojaviti u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju ili nemaju alergiju ili bronhalnu astmu, no češće su u bolesnika koji ih imaju.

U primjeni tiazidskih diuretika zabilježena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog eritemskog lupusa.

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti prilikom primjene tiazidskih diuretika (vidjeti dio 4.8). Ako se tijekom liječenja pojavi reakcija fotoosjetljivosti, preporučuje se prekid terapije. Ako se ocijeni da je ponovna primjena diuretika neophodna, preporučuje se da se izložena područja kože zaštite od Sunca ili umjetnog UVA zračenja.

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog kuta: lijekovi koji sadrže sulfonamide ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Iako je hidroklorotiazid sulfonamid, kod njegove su primjene dosad prijavljeni samo izolirani slučajevi akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštrote vida ili boli u oku, a obično se javljaju od nekoliko sati do nekoliko tjedana nakon početka liječenja. Akutni glaukom zatvorenog kuta koji se ne liječi može prouzročiti trajan gubitak vida. Primarno liječenje je prekid primjene lijeka što je prije moguće. Ako se očni tlak i dalje ne može staviti pod kontrolu, možda će trebati razmotriti hitno liječenje lijekovima ili kirurški zahvat. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamid ili penicilin u povijesti bolesti (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tableta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tableta sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvama epidemiološkim ispitivanjima na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC. Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka CoAprovel i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ostali antihipertenzivni lijekovi: antihipertenzivni učinak lijeka CoAprovel može se pojačati istodobnim uzimanjem drugih antihipertenziva. Irbesartan i hidroklorotiazid (u dozama do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida) primjenjivani su sa sigurnošću u kombinaciji s drugim antihipertenzivima uključujući blokatore kalcijevih kanala i blokatore beta-adrenergičkih receptora. Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do hipovolemije i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije irbesartanom u monoterapiji ili u kombinaciji s tiazidskim diureticima te stoga prije toga treba korigirati hipovolemiju (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitore: podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima zabilježen je reverzibilni porast koncentracija serumskog litija i njegove toksičnosti. Za sada su slični učinci s irbesartanom zabilježeni veoma rijetko. Nadalje, tiazidi smanjuju renalni klirens litija pa uzimanje lijeka CoAprovel može povećati rizik od toksičnosti litija. Stoga se kombinacija litija i lijeka CoAprovel ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pomna kontrola razine litija u serumu.

Lijekovi koji utječu na razinu kalija: učinak hidroklorotiazida na sniženje razine kalija umanjen je učinkom irbesartana koji štedi izlučivanje kalija. Može se, međutim, očekivati da učinak hidroklorotiazida na razinu kalija u serumu bude potenciran drugim lijekovima koji su povezani s gubitkom kalija i hipokalijemijom (primjerice, drugi diuretici koji potiču kaliurezu, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrij). Suprotno tomu, temeljem iskustva s drugim lijekovima koji ometaju funkciju renin-angiotenzinskog sustava, istodobna primjena diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povećati razinu kalija u serumu (primjerice heparinnatrij), može uzrokovati povećanje razine kalija u serumu. Preporučuje se pratiti razinu kalija u serumu kod rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji razine kalija u serumu: pri istodobnoj primjeni lijeka CoAprovel i drugih lijekova na čije djelovanje utječu poremećaji kalija (primjerice glikozidi digitalisa, antiaritmici) preporučuje se periodičko praćenje razine kalija u serumu.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na odgovarajući način hidrirati, a bubrežnu funkciju treba kontrolirati na početku primjene istodobne terapije te periodički nakon toga.

Repaglinid: irbesartan može inhibirati prijenosnik organskih aniona 1B1 (OATP1B1). U kliničkom je ispitivanju prijavljeno da je irbesartan povećao 1,8 puta vrijednost C_{max} i 1,3 puta vrijednost AUC-a repaglinida (supstrata OATP1B1) kada se primjenjivao 1 sat prije repaglinida. U drugom ispitivanju nisu prijavljene relevantne farmakokinetičke interakcije kada su se dva lijeka primjenjivala istodobno. Stoga, možda će biti potrebna prilagodba doze antidijabetika kao što je repaglinid (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: prema rezultatima kliničkih ispitivanja hidroklorotiazid ne utječe na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu procijenjeni učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Pri istodobnoj primjeni irbesartana i digoksina, farmakokinetika digoksina nije se promijenila.

Dodatne informacije o interakcijama hidroklorotiazida: pri istodobnom liječenju, sljedeći lijekovi mogu ući u interakciju s tiazidskim diureticima:

Alkohol: može se pojaviti izraženija ortostatska hipotenzija;

Antidijabetici (oralni pripravci i inzulini): može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika (vidjeti dio 4.4);

Kolestiramin i smole kolestipola: apsorpcija hidroklorotiazida oslabljena je u prisutnosti smola anionskih izmjenjivača. CoAprovel se mora uzeti najmanje jedan sat prije ili 4 sata poslije tih lijekova;

Kortikosteroidi, ACTH: može se pojačati gubitak elektrolita, posebice hipokalijemija;

Glikozidi digitalisa: tiazidima izazvana hipokalijemija ili hipomagnezijemija potiču pojavu srčanih aritmija uzrokovanih digitalisom (vidjeti dio 4.4);

Nestteroidni protuupalni lijekovi: u nekih bolesnika primjena nestteroidnih protuupalnih lijekova može smanjiti diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazida;

Presorni amini (primjerice noradrenalin): učinak presornih amina može biti smanjen, ali ne dovoljno da se isključi njihova primjena;

Nedepolarizirajući relaksansi koštanih mišića (primjerice tubokurarin): hidroklorotiazid može potencirati učinak nedepolarizirajućih relaksansa koštanih mišića;

Lijekovi protiv gihta: budući da hidroklorotiazid može povišiti razinu mokraćne kiseline u serumu, može biti potrebno prilagoditi dozu lijekova za liječenje gihta. Može biti potrebno povećati dozu probenecida ili sulfinpirazona. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol;

Kalcijeve soli: zbog smanjene ekskrecije, tiazidi mogu povišiti razinu kalcija u serumu. Ako se moraju propisati nadomjesti kalcija ili lijekovi koji čuvaju kalcij (primjerice terapija vitaminom D), potrebno je nadzirati razinu kalcija u serumu i sukladno tomu prilagoditi dozu kalcija;

Karbamazepin: istodobna primjena karbamazepina i hidroklorotiazida povezana je s rizikom od simptomatske hiponatrijemije. Tijekom istodobne primjene treba pratiti razine elektrolita. Ako je moguće, treba primjenjivati diuretike iz neke druge skupine;

Druge interakcije: tiazidi mogu pojačati hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida. Smanjujući gastrointestinalni motilitet i brzinu pražnjenja želuca, antikolinergične tvari (primjerice atropin, beperiden) mogu povećati bioraspoloživost tiazidskih diuretika. Tiazidi mogu povećati rizik od razvoja nuspojava uzrokovanih amantadinom. Tiazidi mogu smanjiti bubrežnu ekskreciju citotoksičnih lijekova (primjerice ciklofosfamida, metotreksata) i pojačati njihove mijelosupresivne učinke.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti receptora angiotenzina II

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon primjene ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu bili dostatni za donošenje zaključaka; međutim manji porast rizika ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, uvesti alternativnu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako se antagonisti receptora angiotenzina II uzimaju od drugog tromjesečja trudnoće na dalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid

Iskustvo s primjenom hidroklorotiazida u trudnoći, a posebno u prvom tromjesečju, je ograničeno. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna. Hidroklorotiazid prolazi kroz placentu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida može se zaključiti da njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može ugroziti feto-placentarnu perfuziju i uzrokovati nuspojave kod fetusa i novorođenčadi poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenog plazmatskog volumena i placentalne hipoperfuzije, bez pozitivnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica osim u rijetkim slučajevima kada se ne može primijeniti nijedna druga terapija.

Budući da CoAprovel sadrži hidroklorotiazid, ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Ako se planira trudnoća, potrebno je unaprijed prijeći na prikladnu alternativnu terapiju.

Dojenje

Antagonisti receptora angiotenzina II

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka CoAprovel tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s bolje ustanovljenim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuje li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Raspoloživi farmakodinamički/toksikološki podaci za štakore pokazuju da se irbesartan i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za pojedinosti vidjeti dio 5.3).

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčinom mlijeku u manjim količinama. Tiazidi u visokim dozama, koje uzrokuju intenzivnu diurezu, mogu inhibirati proizvodnju mlijeka. Ne preporučuje se upotreba lijeka CoAprovel tijekom dojenja. Ako se CoAprovel primjenjuje tijekom dojenja, njegove doze trebaju biti što je moguće niže.

Plodnost

Irbesartan nije utjecao na plodnost liječenih štakora ili njihovog potomstva sve do onih doza koje izazivaju prve znakove toksičnosti u roditelja (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, CoAprovel ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom liječenja hipertenzije mogu povremeno pojaviti omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

Irbesartan/hidroklorotiazid u kombinaciji

Od 898 hipertenzivnih bolesnika koji su primali različite doze irbesartana/hidroklorotiazida (raspon: od 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) u placebom kontroliranim ispitivanjima, u 29,5% bolesnika

zabilježene su nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave bile su omaglica (5,6%), umor (4,9%), mučnina/povraćanje (1,8%) i abnormalno mokrenje (1,4%). Također, u kliničkim ispitivanjima često je zabilježeno povećanje koncentracije dušika iz ureje u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN; 2,3%), kreatin kinaze (1,7%) i kreatinina (1,1%).

U tablici 1. prikazane su nuspojave prikupljene spontanim prijavljivanjem te u placebom kontroliranim ispitivanjima.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave prikupljene u placebom kontroliranim ispitivanjima i spontanim prijavljivanjem		
<i>Pretrage:</i>	Često:	porast koncentracije dušika iz ureje u krvi (BUN), kreatinina i kreatinin kinaze
	Manje često:	smanjenje koncentracije kalija i natrija u serumu
<i>Srčani poremećaji:</i>	Manje često:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	Često:	omaglica
	Manje često:	ortostatska omaglica
	Nepoznato:	glavobolja
<i>Poremećaji uha i labirinta:</i>	Nepoznato:	tinitus
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:</i>	Nepoznato:	kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	Često:	mučnina/povraćanje
	Manje često:	proljev
	Nepoznato:	dispepsija, disgeuzija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	Često:	abnormalnosti mokrenja
	Nepoznato:	oslabljena bubrežna funkcija uključujući izolirane slučajeve bubrežnog zatajenja kod rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	Manje često:	oticanje ekstremiteta
	Nepoznato:	artralgija, mialgija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	Nepoznato:	hiperkalijemija
<i>Krvožilni poremećaji:</i>	Manje često:	crvenilo praćeno osjećajem vrućine
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	Često:	umor
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	Nepoznato:	reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip i urtikarija
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	Manje često:	žutica
	Nepoznato:	hepatitis, abnormalna funkcija jetre
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:</i>	Manje često:	seksualna disfunkcija, promjene libida

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama lijeka: uz navedene nuspojave kombiniranog lijeka, moguće nuspojave lijeka CoAprovel mogu biti i one prethodno prijavljene za pojedinačne komponente lijeka. Tablice 2. i 3. prikazuju nuspojave prijavljene za pojedinačne komponente lijeka CoAprovel.

Tablica 2. Nuspojave prijavljene pri primjeni samo irbesartana		
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>	Nepoznato:	anemija, trombocitopenija

<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	Manje često:	bol u prsištu
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	Nepoznato:	anafilaktička reakcija uključujući anafilaktički šok
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	Nepoznato:	hipoglikemija
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	Rijetko:	intestinalni angioedem

Tablica 3. Nuspojave prijavljene pri primjeni samo **hidroklorotiazida**

<i>Pretrage:</i>	Nepoznato:	poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hipokalijemiju i hiponatrijemiju, vidjeti dio 4.4), hiperuricemija, glikozurija, hiperglikemija, porast koncentracije kolesterola i triglicerida
<i>Srčani poremećaji:</i>	Nepoznato:	srčane aritmije
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>	Nepoznato:	aplastična anemija, depresija koštane srži, neutropenija/agranulocitoza, hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	Nepoznato:	vrtoглаvica, parestezija, ošamućenost, nemir
<i>Poremećaji oka:</i>	Nepoznato:	prolazno zamagljeni vid, ksantopsija, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:</i>	Vrlo rijetko:	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)
	Nepoznato:	respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	Nepoznato:	pankreatitis, anoreksija, proljev, konstipacija, iritacija želuca, sijaloadenitis, gubitak apetita
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	Nepoznato:	intersticijski nefritis, bubrežna disfunkcija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	Nepoznato:	anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis), kožne reakcije slične eritemskom lupusu, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa, reakcije fotoosjetljivosti, osip, urtikarija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	Nepoznato:	slabost, mišićni spazam
<i>Krvožilni poremećaji:</i>	Nepoznato:	posturalna hipotenzija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	Nepoznato:	vrućica
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	Nepoznato:	žutica (intrahepatička kolestatska žutica)
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	Nepoznato:	depresija, poremećaji spavanja
<i>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	Nepoznato:	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Nuspojave hidroklorotiazida ovisne o dozi (poglavito poremećaj elektrolita) mogu postati izraženije prilikom titriranja doze hidroklorotiazida.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom CoAprovel. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu koje je prošlo od uzimanja lijeka i o težini simptoma. Preporučene mjere uključuju poticanje povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Često je potrebno mjeriti razinu elektrolita i kreatinina u serumu. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika je potrebno položiti u ležeći položaj i brzo mu dati nadomjeske za natrij i volumen.

Najčešće očekivane manifestacije predoziranja irbesartanom su hipotenzija i tahikardija; također se može pojaviti bradikardija.

Predoziranje hidroklorotiazidom povezano je s manjkom elektrolita (hipokalijemija, hipokloremija, hiponatrijemija) i dehidracijom zbog prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalijemija može izazvati spazam mišića i/ili pojačati srčane aritmije koje se mogu pojaviti uz istodobnu primjenu glikozida digitalisa ili nekih antiaritmika.

Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom. Nije utvrđeno u kojoj se mjeri hidroklorotiazid uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, kombinacije
ATK oznaka: C09DA04.

Mehanizam djelovanja

CoAprovel je kombinacija irbesartana, antagonista receptora angiotenzina II i hidroklorotiazida, tiazidskog diuretika. Kombinacija ovih sastojaka ima povećani antihipertenzivni učinak te izrazitije smanjuje krvni tlak nego svaka komponenta zasebno.

Irbesartan je snažan, oralno djelotvoran, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (podtip AT₁). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT₁ receptorom, bez obzira na izvor ili način sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) dovodi do povećanja razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanja koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama, u bolesnika bez rizika od poremećaja ravnoteže elektrolita, irbesartan u monoterapiji ne utječe značajno na razinu serumskog kalija (vidjeti dio 4.4 i 4.5). Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji generira angiotenzin II, te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Nije potpuno poznat mehanizam antihipertenzivnog djelovanja tiazidskih diuretika. Tiazidi djeluju na mehanizam reapsorpcije elektrolita u bubrežnim tubulima, izravno pojačavajući izlučivanje natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, pojačava aktivnost renina u plazmi, pojačava sekreciju aldosterona, s posljedičnim pojačanim gubitkom kalija i bikarbonata mokraćom te sniženjem koncentracije kalija u serumu. Pretpostavka je da istodobna primjena irbesartana, blokadom sustava renin-angiotenzin-aldosteron, utječe na sprječavanje gubitka kalija povezanog s primjenom tih

diuretika. S hidroklorotiazidom početak diureze nastupa nakon 2 sata, vršni učinak postiže se nakon 4 sata, dok djelovanje traje 6 – 12 sati.

Kombinacija hidroklorotiazida i irbesartana dodatno smanjuje krvni tlak, ovisno o dozi, u njihovom terapijskom rasponu doza. Dodatak 12,5 mg hidroklorotiazida dozi od 300 mg irbesartana jedanput na dan bolesnicima koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 300 mg irbesartana u monoterapiji doveo je do daljnjeg smanjenja dijastoličkog krvnog tlaka (u usporedbi s placebom) za 6,1 mm Hg u vrijeme najniže koncentracije u krvi (24 sata nakon uzimanja doze). Kombinacija 300 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida dovela je do sveukupnog sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka korigiranog za placebo za 13,6/11,5 mm Hg.

Ograničeni klinički podaci (7 od 22 bolesnika) upućuju na mogućnost da se bolesnicima čiji krvni tlak nije kontroliran kombinacijom doze od 300 mg/12,5 mg tlak može kontrolirati povećanjem doze do 300 mg/25 mg. U tih je bolesnika pojačan učinak na snižavanje krvnog tlaka zabilježen za sistolički i za dijastolički krvni tlak (13,3 odnosno 8,3 mm Hg).

U bolesnika s blagom do srednje teškom hipertenzijom doza od 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida jedanput na dan dovela je do srednje vrijednosti sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka za 12,9/6,9 mm Hg (prilagođeno za placebo) u vrijeme najniže koncentracije u krvi (24 sata nakon uzimanja doze). Vrhunac djelovanja nastupa nakon 3 – 6 sati. Na osnovi ambulantnih mjerenja krvnog tlaka utvrđeno je da kombinacija od 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida jednom na dan uzrokuje konzistentno smanjenje krvnog tlaka u periodu od 24 sata, uz srednje vrijednosti 24-satnih smanjenja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka (korigirane za placebo) od 15,8/10,0 mm Hg. Na osnovi ambulantnih mjerenja krvnog tlaka, učinci najniže i najviše koncentracije pri primjeni lijeka CoAprovel 150 mg/12,5 mg iznosili su 100%. Učinci najniže i najviše koncentracije na sniženje krvnog tlaka nakon primjene lijeka CoAprovel 150 mg/12,5 mg odnosno CoAprovel 300 mg/12,5 mg, prema mjerenjima manžetom za vrijeme kontrolnog pregleda, iznosili su 68% odnosno 76%. Ti su učinci zabilježeni tijekom 24 sata bez prekomjernog sniženja krvnog tlaka pri vršnoj koncentraciji i sukladni su sa sigurnim i učinkovitim sniženjem krvnog tlaka u intervalu jednokratne dnevne primjene.

Bolesnicima čiji se tlak ne može učinkovito kontrolirati samo sa 25 mg hidroklorotiazida, dodatak irbesartana omogućuje dodatno smanjenje sistoličkog/dijastoličkog tlaka korigirano za placebo za prosječno 11,1/7,2 mmHg.

Učinak irbesartana u kombinaciji s hidroklorotiazidom na sniženje krvnog tlaka vidljiv je nakon prve doze, značajno prisutan tijekom 1 – 2 tjedna, a maksimalan učinak nastupa nakon 6 – 8 tjedana. U dugoročnim ispitivanjima praćenja, učinak kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid održao se kroz više od godinu dana. Iako nisu provedena posebna ispitivanja s lijekom CoAprovel, ni s irbesartanom niti s hidroklorotiazidom nije primijećen povratak hipertenzije (tzv. *rebound* hipertenzija).

Nije proučavan učinak kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida na morbiditet i mortalitet. Epidemiološka su ispitivanja pokazala da dugoročno liječenje hidroklorotiazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Ne postoji razlika u terapijskom odgovoru bolesnika na CoAprovel s obzirom na dob ili spol. Kao što je to slučaj i s drugim lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin, osobe crne rase koje boluju od hipertenzije imaju znatno slabiji odgovor na monoterapiju irbesartanom. Kad se irbesartan primijeni zajedno s malom dozom hidroklorotiazida (primjerice 12,5 mg na dan), antihipertenzivni učinak u bolesnika crne rase približava se učinku kod drugih rasa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka CoAprovel kao inicijalne terapije za tešku hipertenziju (dijastolički tlak u sjedećem položaju ≥ 110 mmHg) ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom, u trajanju od 8 tjedana, s paralelnom skupinom.

Randomizirano je ukupno 697 bolesnika, u omjeru 2:1, u skupinu koja je primala kombinaciju irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg ili u skupinu koja je primala irbesartan 150 mg. Nakon jednog tjedna doze su sustavno forsirano titrirane (prije procjene odgovora na nisku dozu) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg odnosno irbesartan 300 mg.

Ispitivanje je uključivalo 58% muškaraca. Srednja dob bolesnika bila je 52,5 godina; 13% ispitanika bilo je u dobi od 65 godina ili više, a samo 2% u dobi od 75 godina ili više. Od šećerne bolesti bolovalo je 12% bolesnika, 34% ih je imalo hiperlipidemiju, a najčešće kardiovaskularno stanje bila je stabilna angina pectoris i to u 3,5% sudionika.

Primarni cilj ispitivanja bio je usporediti omjer bolesnika čiji je dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju bio kontroliran (< 90 mmHg) u 5. tjednu liječenja. Pri najnižoj koncentraciji lijeka u krvi, 47,2% bolesnika koji su primali kombinaciju irbesartan/hidroklorotiazid postiglo je dijastolički tlak < 90 mmHg, u usporedbi s 33,2% bolesnika koji su primali irbesartan ($p < 0,0005$). Srednja vrijednost krvnog tlaka na početku ispitivanja bila je približno 172/113 mmHg u svakoj skupini, a smanjivanje sistoličkog/dijastoličkog tlaka u sjedećem položaju u pet tjedana iznosilo je 30,8/24,0 mmHg za irbesartan/hidroklorotiazid te 21,1/19,3 mmHg za irbesartan ($p < 0,0001$).

Vrste i incidencije nuspojava prijavljenih za bolesnike liječene kombinacijom bile su slične profilu nuspojava u bolesnika na monoterapiji. Tijekom osmotjednog liječenja nije bilo prijavljenih slučajeva sinkope niti u jednoj od skupina. U skupini podvrgnutoj kombiniranoj terapiji bilo je 0,6% bolesnika s hipotenzijom i 2,8% bolesnika s omaglicom kao nuspojavama, dok je taj postotak u skupini na monoterapiji iznosio 0% za hipotenziju i 3,1% za omaglicu.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET [engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] i VA NEPHRON-D [engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Nemelanomski rak kože:

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedno ispitivanje uključilo je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50,000$ mg kumulativno) bila je povezana s

prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23 – 1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68 – 4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Drugo ispitivanje pokazalo je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7 – 2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0 – 4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7 – 10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Istodobna primjena hidroklorotiazida i irbesartana ne utječe na farmakokinetiku bilo kojeg od njih.

Apsorpcija

Irbesartan i hidroklorotiazid su oralno aktivne tvari i ne zahtijevaju biotransformaciju da bi bile djelotvorne. Nakon peroralne primjene lijeka CoAprovel apsolutna oralna bioraspoloživost je 60 – 80% za irbesartan, odnosno 50 – 80% za hidroklorotiazid. Hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka CoAprovel. Vršnu koncentraciju u plazmi nakon peroralne primjene irbesartan postiže za 1,5 – 2 sata, a hidroklorotiazid za 1 – 2,5 sata.

Distribucija

Oko 96% irbesartana veže se za proteine u plazmi, sa zanemarivim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije irbesartana je 53 – 93 litre. Za proteine u plazmi veže se 68% hidroklorotiazida, a njegov prividni volumen distribucije iznosi 0,83 – 1,14 l/kg.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika irbesartana je linearna i proporcionalna dozi u rasponu doza od 10 do 600 mg. Manje nego proporcionalan porast oralne apsorpcije uočen je pri dozama većima od 600 mg; mehanizam tog porasta nije poznat. Sveukupni tjelesni klirens iznosi 157 – 176, a bubrežni 3 – 3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11 – 15 sati. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničena akumulacija irbesartana (< 20%) zabilježena je u plazmi nakon primjene ponovljenih doza jedanput na dan. U jednom su ispitivanju zabilježene nešto više koncentracije irbesartana u plazmi u bolesnika s hipertenzijom. Nije, međutim, bilo razlika glede poluvijeka i akumulacije irbesartana. Nije potrebna prilagodba doziranja u žena. Vrijednosti AUC i C_{max} irbesartana također su bile nešto veće u starijih (≥ 65 godina) nego u mlađih bolesnika (18 do 40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. U starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu. Srednja vrijednost poluvijeka hidroklorotiazida u plazmi je u rasponu od 5 do 15 sati.

Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene ¹⁴C irbesartana, 80 – 85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). Ispitivanja *in vitro* upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450; izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili intravenske primjene ¹⁴C irbesartana oko 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana. Hidroklorotiazid se ne metabolizira, ali se brzo eliminira iz organizma putem bubrega. Najmanje 61% peroralno primijenjene doze eliminira se

nepromijenjeno unutar 24 sata. Hidroklorotiazid prolazi placentalnu, ali ne i krvno-moždanu barijeru te se izlučuje u majčino mlijeko.

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom. U bolesnika čiji je klirens kreatinina < 20 ml/min, zabilježeno je da se poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida povisi na 21 sat.

Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s teško oštećenom funkcijom jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Irbesartan/hidroklorotiazid

Rezultati dobiveni u ispitivanjima na štakorima i makaki majmunima koja su trajala do 6 mjeseci pokazali su da primjena kombinacije nije povećala nijednu od prijavljenih toksičnosti pojedinih komponenti, niti je izazvala bilo kakvu novu toksičnost. Osim toga, nisu uočeni toksikološki sinergistički učinci.

Nema dokaza o mutagenom ili klastogenom učinku kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida. U ispitivanjima na životinjama nije procijenjen karcinogeni potencijal kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida.

Učinci kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida na plodnost nisu procijenjeni u ispitivanjima na životinjama. Nisu uočeni teratogeni učinci na štakorima kojima je davana kombinacija irbesartana i hidroklorotiazida u dozama koje su bile toksične za majku.

Irbesartan

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, visoke doze irbesartana uzrokovale su smanjenje vrijednosti eritrocita. Pri vrlo visokim dozama, degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) izazvane su u štakora i makaki majmuna, što se smatra sekundarnim učinkom uz hipotenzivne učinke irbesartana koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazvao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica. Smatra se da je ovaj nalaz uzrokovan farmakološkim djelovanjem irbesartana od male kliničke važnosti.

Nije bilo dokaza mutagenosti, klastogenosti ili karcinogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u ispitivanjima na mužjacima i ženkama štakora. Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežne nakapnice, hidroureter ili potkožni edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Abortus ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su izazvale značajnu toksičnost za majku, uključujući smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ili kunića. Ispitivanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Hidroklorotiazid

U nekim eksperimentalnim modelima primijećeni su dvosmisleni dokazi o genotoksičnom i karcinogenom učinku .

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
laktoza hidrat
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
kukuruzni škrob, prethodno geliran
željezov oksid, crveni i žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija s 14 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 28 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 56 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 98 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 56 x 1 tabletom u perforiranom PVC/PVDC/aluminij blisterima djeljivima na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. listopada 1998.

Datum posljednje obnove: 1. listopada 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 38,5 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bikonveksna, ovalna tableta boje breskve s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2875 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija doze indicirana je za liječenje odraslih bolesnika čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo irbesartanom ili samo hidroklorotiazidom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

CoAprovel se može uzimati jedanput na dan, s hranom ili bez nje.

Preporučljivo je titriranje doze pojedinačnih sastojaka (tj. irbesartana i hidroklorotiazida).

Kad je klinički primjereno, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo hidroklorotiazidom ili irbesartanom u dozi od 150 mg;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati irbesartanom u dozi od 300 mg ili lijekom CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati lijekom CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Ne preporučuju se doze veće od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida jedanput na dan. Kada je potrebno, CoAprovel se može primjenjivati s drugim antihipertenzivnim lijekom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog hidroklorotiazida u sastavu lijeka, CoAprovel se ne preporučuje bolesnicima s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min.). Toj se skupini bolesnika preporučuju diuretici Henleove petlje umjesto tiazida. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega čiji je klirens kreatinina ≥ 30 ml/min (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

CoAprovel nije indiciran u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre. Tiazide treba s oprezom davati bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre. Za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije nije potrebna prilagodba doze lijeka CoAprovel (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka CoAprovel u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena lijeka CoAprovel u djece i adolescenata jer sigurnost i djelotvornost nisu utvrđene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na druge tvari koje su derivati sulfonamida (hidroklorotiazid je derivat sulfonamida)
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- Refraktorna hipokalijemija, hiperkalcijemija
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i kolestaza
- Istodobna primjena lijeka CoAprovel s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipotenzija - bolesnici s hipovolemijom: CoAprovel je rijetko povezan sa simptomatskom hipotenzijom u hipertenzivnih bolesnika koji nemaju druge rizične faktore koji bi uzrokovali hipotenziju. Simptomatska hipotenzija može se očekivati u bolesnika s hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog stroge terapije diureticima, smanjenog unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije započinjanja terapije lijekom CoAprovel.

Stenoza renalne arterije - renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije u jedinom funkcionalnom bubregu koji su liječeni inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II. Iako to nije dokumentirano za CoAprovel, može se očekivati sličan učinak.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad CoAprovel uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati razine kalija, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu. Nema iskustava s primjenom lijeka CoAprovel u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg. CoAprovel ne smiju uzimati bolesnici s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može se pojaviti azotemija povezana s uzimanjem tiazidskih diuretika. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika koji imaju oslabljenu funkciju bubrega, s klirensom kreatinina ≥ 30 ml/min. Međutim, kombinaciju

fiksne doze treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju blago do umjereno oštećenu funkciju bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min, ali < 60 ml/min).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS): postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Oštećena funkcija jetre: tiazide treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre jer male promjene ravnoteže tjelesnih tekućina i elektrolita mogu precipitirati hepatičku komu. Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka CoAprovel u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Primjena lijeka CoAprovel se stoga ne preporučuje.

Metabolički i endokrini učinci: terapija tiazidima može oslabiti toleranciju glukoze. Latentna šećerna bolest može postati izražena za vrijeme terapije tiazidima. Irbesartan može izazvati hipoglikemiju, osobito u bolesnika sa šećernom bolešću. U bolesnika liječenih inzulinom ili antidijabeticima potrebno je razmotriti odgovarajuću kontrolu glukoze u krvi; kada je to indicirano, može biti potrebno prilagoditi doze inzulina ili antidijabetika (vidjeti dio 4.5).

Povišenje razine kolesterola i triglicerida bilo je povezano s terapijom tiazidima; međutim, pri dozi od 12,5 mg koliko sadrži CoAprovel, zabilježeni su minimalni učinci ili ih uopće nije bilo. U određenih bolesnika koji uzimaju tiazide može se pojaviti hiperuricemija ili se može ubrzati razvoj klinički izraženog gihta.

Poremećaj elektrolita: kao kod svih bolesnika koji uzimaju diuretike, potrebno je periodički i u primjerenim intervalima kontrolirati razinu serumskih elektrolita.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine i elektrolita (hipokalijemiju, hiponatrijemiju i hipokloremijsku alkalozu). Znači koji upozoravaju na neravnotežu tekućine i elektrolita su suhoća u ustima, žeđ, slabost, letargija, omamljenost, nemir, bol ili grčevi u mišićima, mišićna slabost, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji poput mučnine i povraćanja.

Iako se pri primjeni tiazida može razviti hipokalijemija, istodobna primjena irbesartana može smanjiti hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. Rizik od razvoja hipokalijemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s pojačanom diurezom, u bolesnika koji oralno uzimaju premalo elektrolita i u bolesnika koji istodobno uzimaju kortikosteroide ili adrenokortikotropne hormone (ACTH). Nasuprot tomu, zbog irbesartana u sastavu lijeka CoAprovel može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako istodobno postoji narušena funkcija bubrega i/ili srčano zatajenje i šećerna bolest. U rizičnih bolesnika preporučuje se odgovarajuća kontrola razine kalija u serumu. Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij moraju se s oprezom istodobno primjenjivati s lijekom CoAprovel (vidjeti dio 4.5).

Nema dokaza da irbesartan smanjuje ili sprječava hiponatrijemiju potaknutu diureticima. Deficit klorida je općenito blag i ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom i uzrokovati povremeno i blago povišenje razine kalcija u serumu ako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcija. Izražena hiperkalcijemija može biti znak prikrivenog hiperparatireoidizma. Potrebno je prekinuti liječenje tiazidima prije obavljanja testova funkcije paratireoidnih žlijezda.

Tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija mokraćom, što može dovesti do hipomagnezijemije.

Intestinalni angioedem:

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući lijek CoAprovel (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka CoAprovel i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne povlačenje simptoma.

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka CoAprovel (vidjeti dio 4.5).

Anti-doping test: hidroklorotiazid u sastavu lijeka može proizvesti pozitivan analitički rezultat antidoping testa.

Općenito: u bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II koji utječu na taj sustav, bilo je povezano s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i rijetko s pojavom akutnog zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg drugog antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid mogu se pojaviti u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju ili nemaju alergiju ili bronhalnu astmu, no češće su u bolesnika koji ih imaju.

U primjeni tiazidskih diuretika zabilježena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog eritemskog lupusa.

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti prilikom primjene tiazidskih diuretika (vidjeti dio 4.8). Ako se tijekom liječenja pojavi reakcija fotoosjetljivosti, preporučuje se prekid terapije. Ako se ocijeni da je ponovna primjena diuretika neophodna, preporučuje se da se izložena područja kože zaštite od Sunca ili umjetnog UVA zračenja.

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog kuta: lijekovi koji sadrže sulfonamide ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Iako je hidroklorotiazid sulfonamid, kod njegove su primjene dosad prijavljeni samo izolirani slučajevi akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštrote vida ili boli u oku, a obično se javljaju od nekoliko sati do nekoliko tjedana nakon početka liječenja. Akutni glaukom zatvorenog kuta koji se ne liječi može prouzročiti trajan gubitak vida. Primarno liječenje je prekid primjene lijeka što je prije moguće. Ako se očni tlak i dalje ne može staviti pod kontrolu,

možda će trebati razmotriti hitno liječenje lijekovima ili kirurški zahvat. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamid ili penicilin u povijesti bolesti (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmom obložena tableta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmom obložena tableta sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvama epidemiološkim ispitivanjima na temelju danskog Nacionalnog registra za rak.

Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC. Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka CoAprovel i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ostali antihipertenzivni lijekovi: antihipertenzivni učinak lijeka CoAprovel može se pojačati istodobnim uzimanjem drugih antihipertenziva. Irbesartan i hidroklorotiazid (u dozama do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida) primjenjivani su sa sigurnošću u kombinaciji s drugim antihipertenzivima uključujući blokatore kalcijevih kanala i blokatore beta-adrenergičkih receptora. Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do hipovolemije i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije irbesartanom u monoterapiji ili u kombinaciji s tiazidskim diureticima te stoga prije toga treba korigirati hipovolemiju (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitore: podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima zabilježen je reverzibilni porast koncentracija serumskog litija i njegove toksičnosti. Za sada su slični učinci s irbesartanom zabilježeni veoma rijetko. Nadalje, tiazidi smanjuju renalni klirens litija pa uzimanje lijeka CoAprovel može povećati rizik od toksičnosti litija. Stoga se kombinacija litija i lijeka

CoAprovel ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pomna kontrola razine litija u serumu.

Lijekovi koji utječu na razinu kalija: učinak hidroklorotiazida na sniženje razine kalija umanjen je učinkom irbesartana koji šteti izlučivanje kalija. Može se, međutim, očekivati da učinak hidroklorotiazida na razinu kalija u serumu bude potenciran drugim lijekovima koji su povezani s gubitkom kalija i hipokalijemijom (primjerice, drugi diuretici koji potiču kaliurezu, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrij). Suprotno tomu, temeljem iskustva s drugim lijekovima koji ometaju funkciju renin-angiotenzinskog sustava, istodobna primjena diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povećati razinu kalija u serumu (primjerice heparinnatrij), može uzrokovati povećanje razine kalija u serumu. Preporučuje se pratiti razinu kalija u serumu kod rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji razine kalija u serumu: pri istodobnoj primjeni lijeka CoAprovel i drugih lijekova na čije djelovanje utječu poremećaji kalija (primjerice glikozidi digitalisa, antiaritmici) preporučuje se periodičko praćenje razine kalija u serumu.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na odgovarajući način hidrirati, a bubrežnu funkciju treba kontrolirati na početku primjene istodobne terapije te periodički nakon toga.

Repaglinid: irbesartan može inhibirati prijenosnik organskih aniona 1B1 (OATP1B1). U kliničkom je ispitivanju prijavljeno da je irbesartan povećao 1,8 puta vrijednost C_{max} i 1,3 puta vrijednost AUC-a repaglinida (supstrata OATP1B1) kada se primjenjivao 1 sat prije repaglinida. U drugom ispitivanju nisu prijavljene relevantne farmakokinetičke interakcije kada su se dva lijeka primjenjivala istodobno. Stoga, možda će biti potrebna prilagodba doze antidijabetika kao što je repaglinid (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: prema rezultatima kliničkih ispitivanja hidroklorotiazid ne utječe na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu procijenjeni učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Pri istodobnoj primjeni irbesartana i digoksina, farmakokinetika digoksina nije se promijenila.

Dodatne informacije o interakcijama hidroklorotiazida: pri istodobnom liječenju, sljedeći lijekovi mogu ući u interakciju s tiazidskim diureticima:

Alkohol: može se pojaviti izraženija ortostatska hipotenzija;

Antidijabetici (oralni pripravci i inzulini): može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika (vidjeti dio 4.4);

Kolestiramin i smole kolestipola: apsorpcija hidroklorotiazida oslabljena je u prisutnosti smola anionskih izmjenjivača. CoAprovel se mora uzeti najmanje jedan sat prije ili 4 sata poslije tih lijekova;

Kortikosteroidi, ACTH: može se pojačati gubitak elektrolita, posebice hipokalijemija;

Glikozidi digitalisa: tiazidima izazvana hipokalijemija ili hipomagnezijemija potiču pojavu srčanih aritmija uzrokovanih digitalisom (vidjeti dio 4.4);

Nesteroidni protuupalni lijekovi: u nekih bolesnika primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može smanjiti diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazida;

Presorni amini (primjerice noradrenalin): učinak presornih amina može biti smanjen, ali ne dovoljno da se isključi njihova primjena;

Nedepolarizirajući relaksansi koštanih mišića (primjerice tubokurarin): hidroklorotiazid može potencirati učinak nedepolarizirajućih relaksansa koštanih mišića;

Lijekovi protiv gihta: budući da hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu, može biti potrebno prilagoditi dozu lijekova za liječenje gihta. Može biti potrebno povećati dozu probenecida ili sulfipirazona. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol;

Kalcijeve soli: zbog smanjene ekskrecije, tiazidi mogu povisiti razinu kalcija u serumu. Ako se moraju propisati nadomjesti kalcija ili lijekovi koji čuvaju kalcij (primjerice terapija vitaminom D), potrebno je nadzirati razinu kalcija u serumu i sukladno tomu prilagoditi dozu kalcija;

Karbamazepin: istodobna primjena karbamazepina i hidroklorotiazida povezana je s rizikom od simptomatske hiponatrijemije. Tijekom istodobne primjene treba pratiti razine elektrolita. Ako je moguće, treba primjenjivati diuretike iz neke druge skupine;

Druge interakcije: tiazidi mogu pojačati hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida. Smanjujući gastrointestinalni motilitet i brzinu pražnjenja želuca, antikolinergične tvari (primjerice atropin, beperiden) mogu povećati bioraspoloživost tiazidskih diuretika. Tiazidi mogu povećati rizik od razvoja nuspojava uzrokovanih amantadinom. Tiazidi mogu smanjiti bubrežnu ekskreciju citotoksičnih lijekova (primjerice ciklofosfamida, metotreksata) i pojačati njihove mijelosupresivne učinke.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti receptora angiotenzina II

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon primjene ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu bili dostatni za donošenje zaključaka; međutim manji porast rizika ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, uvesti alternativnu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako se antagonisti receptora angiotenzina II uzimaju od drugog tromjesečja trudnoće na dalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid

Iskustvo s primjenom hidroklorotiazida u trudnoći, a posebno u prvom tromjesečju, je ograničeno. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna. Hidroklorotiazid prolazi kroz placentu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida može se zaključiti da njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može ugroziti feto-placentarnu perfuziju i uzrokovati nuspojave kod fetusa i novorođenčadi poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenog plazmatskog volumena i placentalne hipoperfuzije, bez pozitivnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica osim u rijetkim slučajevima kada se ne može primijeniti nijedna druga terapija.

Budući da CoAprovel sadrži hidroklorotiazid, ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Ako se planira trudnoća, potrebno je unaprijed prijeći na prikladnu alternativnu terapiju.

Dojenje

Antagonisti receptora angiotenzina II

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka CoAprovel tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s bolje ustanovljenim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuje li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Raspoloživi farmakodinamički/toksikološki podaci za štakore pokazuju da se irbesartan i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za pojedinosti vidjeti dio 5.3).

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčinom mlijeku u manjim količinama. Tiazidi u visokim dozama, koje uzrokuju intenzivnu diurezu, mogu inhibirati proizvodnju mlijeka. Ne preporučuje se upotreba lijeka CoAprovel tijekom dojenja. Ako se CoAprovel primjenjuje tijekom dojenja, njegove doze trebaju biti što je moguće niže.

Plodnost

Irbesartan nije utjecao na plodnost liječenih štakora ili njihovog potomstva sve do onih doza koje izazivaju prve znakove toksičnosti u roditelja (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, CoAprovel ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom liječenja hipertenzije mogu povremeno pojaviti omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

Irbesartan/hidroklorotiazid u kombinaciji

Od 898 hipertenzivnih bolesnika koji su primali različite doze irbesartana/hidroklorotiazida (raspon: od 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) u placebom kontroliranim ispitivanjima, u 29,5% bolesnika zabilježene su nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave bile su omaglica (5,6%), umor (4,9%), mučnina/povraćanje (1,8%) i abnormalno mokrenje (1,4%). Također, u kliničkim ispitivanjima često je zabilježeno povećanje koncentracije dušika iz ureje u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN; 2,3%), kreatin kinaze (1,7%) i kreatinina (1,1%).

U tablici 1. prikazane su nuspojave prikupljene spontanom prijavljivanjem te u placebom kontroliranim ispitivanjima.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave prikupljene u placebom kontroliranim ispitivanjima i spontanom prijavljivanjem		
<i>Pretrage:</i>	Često:	porast koncentracije dušika iz ureje u krvi (BUN), kreatinina i kreatinin kinaze
	Manje često:	smanjenje koncentracije kalija i natrija u serumu
<i>Srčani poremećaji:</i>	Manje često:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	Često:	omaglica
	Manje često:	ortostatska omaglica
	Nepoznato:	glavobolja
<i>Poremećaji uha i labirinta:</i>	Nepoznato:	tinitus
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:</i>	Nepoznato:	kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	Često:	mučnina/povraćanje
	Manje često:	proljevi
	Nepoznato:	dispepsija, disgeuzija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	Često:	abnormalnosti mokrenja
	Nepoznato:	oslabljena bubrežna funkcija uključujući izolirane slučajeve bubrežnog zatajenja kod rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	Manje često:	oticanje ekstremiteta
	Nepoznato:	artralgija, mialgija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	Nepoznato:	hiperkalijemija
<i>Krvožilni poremećaji:</i>	Manje često:	crvenilo praćeno osjećajem vrućine
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	Često:	umor
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	Nepoznato:	reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	Manje često:	žutica
	Nepoznato:	hepatitis, abnormalna funkcija jetre
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:</i>	Manje često:	seksualna disfunkcija, promjene libida

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama lijeka: uz navedene nuspojave kombiniranog lijeka, moguće nuspojave lijeka CoAprovel mogu biti i one prethodno prijavljene za pojedinačne komponente lijeka. Tablice 2. i 3. prikazuju nuspojave prijavljene za pojedinačne komponente lijeka CoAprovel.

Tablica 2. Nuspojave prijavljene pri primjeni samo irbesartana		
<i>Poremećaji krvi i limfnog</i>	Nepoznato:	anemija, trombocitopenija

<i>sustava:</i>		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	Manje često:	bol u prsištu
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	Nepoznato:	anafilaktička reakcija uključujući anafilaktički šok
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	Nepoznato:	hipoglikemija
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	Rijetko:	intestinalni angioedem

Tablica 3. Nuspojave prijavljene pri primjeni samo **hidroklorotiazida**

<i>Pretrage:</i>	Nepoznato:	poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hipokalijemiju i hiponatrijemiju, vidjeti dio 4.4), hiperuricemija, glikozurija, hiperglikemija, porast koncentracije kolesterola i triglicerida
<i>Srčani poremećaji:</i>	Nepoznato:	srčane aritmije
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>	Nepoznato:	aplastična anemija, depresija koštane srži, neutropenija/agranulocitoza, hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	Nepoznato:	vertoglavica, parestezija, ošamućenost, nemir
<i>Poremećaji oka:</i>	Nepoznato:	prolazno zamagljeni vid, ksantopsija, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:</i>	Vrlo rijetko:	akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)
	Nepoznato:	respiratorni distress (uključujući pneumonitis i plućni edem)
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	Nepoznato:	pankreatitis, anoreksija, proljev, konstipacija, iritacija želuca, sijaloadenitis, gubitak apetita
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	Nepoznato:	intersticijski nefritis, bubrežna disfunkcija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	Nepoznato:	anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis), kožne reakcije slične eritemskom lupusu, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa, reakcije fotoosjetljivosti, osip, urtikarija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	Nepoznato:	slabost, mišićni spazam
<i>Krvožilni poremećaji:</i>	Nepoznato:	posturalna hipotenzija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	Nepoznato:	vrućica
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	Nepoznato:	žutica (intrahepatička kolestatska žutica)
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	Nepoznato:	depresija, poremećaji spavanja
<i>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	Nepoznato:	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Nuspojave hidroklorotiazida ovisne o dozi (poglavito poremećaj elektrolita) mogu postati izraženije prilikom titiranja doze hidroklorotiazida.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom CoAprovel. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu koje je prošlo od uzimanja lijeka i o težini simptoma. Preporučene mjere uključuju poticanje povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Često je potrebno mjeriti razinu elektrolita i kreatinina u serumu. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika je potrebno položiti u ležeći položaj i brzo mu dati nadomjeske za natrij i volumen.

Najčešće očekivane manifestacije predoziranja irbesartanom su hipotenzija i tahikardija; također se može pojaviti bradikardija.

Predoziranje hidroklorotiazidom povezano je s manjkom elektrolita (hipokalijemija, hipokloremija, hiponatrijemija) i dehidracijom zbog prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalijemija može izazvati spazam mišića i/ili pojačati srčane aritmije koje se mogu pojaviti uz istodobnu primjenu glikozida digitalisa ili nekih antiaritmika.

Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom. Nije utvrđeno u kojoj se mjeri hidroklorotiazid uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, kombinacije
ATK oznaka: C09DA04.

Mehanizam djelovanja

CoAprovel je kombinacija irbesartana, antagonista receptora angiotenzina II i hidroklorotiazida, tiazidskog diuretika. Kombinacija ovih sastojaka ima povećani antihipertenzivni učinak te izrazitije smanjuje krvni tlak nego svaka komponenta zasebno.

Irbesartan je snažan, oralno djelotvoran, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (podtip AT₁). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT₁ receptorom, bez obzira na izvor ili način sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) dovodi do povećanja razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanja koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama, u bolesnika bez rizika od poremećaja ravnoteže elektrolita, irbesartan u monoterapiji ne utječe značajno na razinu serumskog kalija (vidjeti dio 4.4 i 4.5). Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji generira angiotenzin II, te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Nije potpuno poznat mehanizam antihipertenzivnog djelovanja tiazidskih diuretika. Tiazidi djeluju na mehanizam reapsorpcije elektrolita u bubrežnim tubulima, izravno pojačavajući izlučivanje natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, pojačava aktivnost renina u plazmi, pojačava sekreciju aldosterona, s posljedičnim pojačanim gubitkom kalija i bikarbonata mokraćom te sniženjem koncentracije kalija u serumu. Pretpostavka je da istodobna primjena irbesartana, blokadom sustava renin-angiotenzin-aldosteron, utječe na sprječavanje gubitka kalija povezanog s primjenom tih

diuretika. S hidroklorotiazidom početak diureze nastupa nakon 2 sata, vršni učinak postiže se nakon 4 sata, dok djelovanje traje 6 – 12 sati.

Kombinacija hidroklorotiazida i irbesartana dodatno smanjuje krvni tlak, ovisno o dozi, u njihovom terapijskom rasponu doza. Dodatak 12,5 mg hidroklorotiazida dozi od 300 mg irbesartana jedanput na dan bolesnicima koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 300 mg irbesartana u monoterapiji doveo je do daljnjeg smanjenja dijastoličkog krvnog tlaka (u usporedbi s placebom) za 6,1 mm Hg u vrijeme najniže koncentracije u krvi (24 sata nakon uzimanja doze). Kombinacija 300 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida dovela je do sveukupnog sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka korigiranog za placebo za 13,6/11,5 mm Hg.

Ograničeni klinički podaci (7 od 22 bolesnika) upućuju na mogućnost da se bolesnicima čiji krvni tlak nije kontroliran kombinacijom doze od 300 mg/12,5 mg tlak može kontrolirati povećanjem doze do 300 mg/25 mg. U tih je bolesnika pojačan učinak na snižavanje krvnog tlaka zabilježen za sistolički i za dijastolički krvni tlak (13,3 odnosno 8,3 mm Hg).

U bolesnika s blagom do srednje teškom hipertenzijom doza od 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida jedanput na dan dovela je do srednje vrijednosti sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka za 12,9/6,9 mm Hg (prilagođeno za placebo) u vrijeme najniže koncentracije u krvi (24 sata nakon uzimanja doze). Vrhunac djelovanja nastupa nakon 3 – 6 sati. Na osnovi ambulantnih mjerenja krvnog tlaka utvrđeno je da kombinacija od 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida jednom na dan uzrokuje konzistentno smanjenje krvnog tlaka u periodu od 24 sata, uz srednje vrijednosti 24-satnih smanjenja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka korigiranog za placebo od 15,8/10,0 mm Hg. Na osnovi ambulantnih mjerenja krvnog tlaka učinci najniže i najviše koncentracije pri primjeni lijeka CoAprovel 150 mg/12,5 mg iznosili su 100%. Učinci najniže i najviše koncentracije na sniženje krvnog tlaka nakon primjene lijeka CoAprovel 150 mg/12,5 mg odnosno CoAprovel 300 mg/12,5 mg, prema mjerenjima manžetom za vrijeme kontrolnog pregleda, iznosili su 68% odnosno 76%. Ti su učinci zabilježeni tijekom 24 sata bez prekomjernog sniženja krvnog tlaka pri vršnoj koncentraciji i sukladni su sa sigurnim i učinkovitim sniženjem krvnog tlaka u intervalu jednokratne dnevne primjene.

Bolesnicima čiji se tlak ne može učinkovito kontrolirati samo sa 25 mg hidroklorotiazida, dodatak irbesartana omogućuje dodatno smanjenje sistoličkog/dijastoličkog tlaka korigirano za placebo za prosječno 11,1/7,2 mm Hg.

Učinak irbesartana u kombinaciji s hidroklorotiazidom na sniženje krvnog tlaka vidljiv je nakon prve doze, značajno prisutan tijekom 1 – 2 tjedna, a maksimalan učinak nastupa nakon 6 – 8 tjedana. U dugoročnim ispitivanjima praćenja, učinak kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid održao se kroz više od godinu dana. Iako nisu provedena posebna ispitivanja s lijekom CoAprovel, ni s irbesartanom niti s hidroklorotiazidom nije primijećen povratak hipertenzije (tzv. *rebound* hipertenzija).

Nije proučavan učinak kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida na morbiditet i mortalitet. Epidemiološka su ispitivanja pokazala da dugoročno liječenje hidroklorotiazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Ne postoji razlika u terapijskom odgovoru bolesnika na CoAprovel s obzirom na dob ili spol. Kao što je to slučaj i s drugim lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin, osobe crne rase koje boluju od hipertenzije imaju znatno slabiji odgovor na monoterapiju irbesartanom. Kad se irbesartan primijeni zajedno s malom dozom hidroklorotiazida (primjerice 12,5 mg na dan), antihipertenzivni učinak u bolesnika crne rase približava se učinku kod drugih rasa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka CoAprovel kao inicijalne terapije za tešku hipertenziju (dijastolički tlak u sjedećem položaju ≥ 110 mmHg) ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom, u trajanju od 8 tjedana, s paralelnom skupinom.

Randomizirano je ukupno 697 bolesnika, u omjeru 2:1, u skupinu koja je primala kombinaciju irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg ili u skupinu koja je primala irbesartan 150 mg. Nakon jednog tjedna doze su sustavno forsirano titrirane (prije procjene odgovora na nisku dozu) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg odnosno irbesartan 300 mg.

Ispitivanje je uključivalo 58% muškaraca. Srednja dob bolesnika bila je 52,5 godina; 13% ispitanika bilo je u dobi od 65 godina ili više, a samo 2% u dobi od 75 godina ili više. Od šećerne bolesti bolovalo je 12% bolesnika, 34% ih je imalo hiperlipidemiju, a najčešće kardiovaskularno stanje bila je stabilna angina pectoris i to u 3,5% sudionika.

Primarni cilj ispitivanja bio je usporediti omjer bolesnika čiji je dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju bio kontroliran (< 90 mmHg) u 5. tjednu liječenja. Pri najnižoj koncentraciji lijeka u krvi, 47,2% bolesnika koji su primali kombinaciju irbesartan/hidroklorotiazid postiglo je dijastolički tlak < 90 mmHg, u usporedbi s 33,2% bolesnika koji su primali irbesartan ($p < 0,0005$). Srednja vrijednost krvnog tlaka bila je približno 172/113 mmHg u svakoj skupini, a smanjivanje sistoličkog/dijastoličkog tlaka u sjedećem položaju u pet tjedana iznosilo je 30,8/24,0 mmHg za irbesartan/hidroklorotiazid te 21,1/19,3 mmHg za irbesartan ($p < 0,0001$).

Vrste i incidencije nuspojava prijavljenih za bolesnike liječene kombinacijom bile su slične profilu nuspojava u bolesnika na monoterapiji. Tijekom osmotjednog liječenja nije bilo prijavljenih slučajeva sinkope niti u jednoj od skupina. U skupini podvrgnutoj kombiniranoj terapiji bilo je 0,6% bolesnika s hipotenzijom i 2,8% bolesnika s omaglicom kao nuspojavama, dok je taj postotak u skupini na monoterapiji iznosio 0% za hipotenziju i 3,1% za omaglicu.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET [engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] i VA NEPHRON-D [engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedno ispitivanje uključilo je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50,000$ mg kumulativno) bila je povezana s

prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23 – 1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68 – 4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Drugo ispitivanje pokazalo je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7 – 2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0 – 4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7 – 10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Istodobna primjena hidroklorotiazida i irbesartana ne utječe na farmakokinetiku bilo kojeg od njih.

Apsorpcija

Irbesartan i hidroklorotiazid su oralno aktivne tvari i ne zahtijevaju biotransformaciju da bi bile djelotvorne. Nakon peroralne primjene lijeka CoAprovel apsolutna oralna bioraspoloživost je 60 – 80% za irbesartan, odnosno 50 – 80% za hidroklorotiazid. Hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka CoAprovel. Vršnu koncentraciju u plazmi nakon peroralne primjene irbesartan postiže za 1,5 – 2 sata, a hidroklorotiazid za 1 – 2,5 sata.

Distribucija

Oko 96% irbesartana veže se za proteine u plazmi, sa zanemarivim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije irbesartana je 53 – 93 litre. Za proteine u plazmi veže se 68% hidroklorotiazida, a njegov prividni volumen distribucije iznosi 0,83 – 1,14 l/kg.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika irbesartana je linearna i proporcionalna dozi u rasponu doza od 10 do 600 mg. Manje nego proporcionalan porast oralne apsorpcije uočen je pri dozama većima od 600 mg; mehanizam tog porasta nije poznat. Sveukupni tjelesni klirens iznosi 157 – 176, a bubrežni 3 – 3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11 – 15 sati. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničena akumulacija irbesartana (< 20%) zabilježena je u plazmi nakon primjene ponovljenih doza jedanput na dan. U jednom su ispitivanju zabilježene nešto više koncentracije irbesartana u plazmi u bolesnika s hipertenzijom. Nije, međutim, bilo razlika glede poluvijeka i akumulacije irbesartana. Nije potrebna prilagodba doziranja u žena. Vrijednosti AUC i C_{max} irbesartana također su bile nešto veće u starijih (≥ 65 godina) nego u mlađih bolesnika (18 do 40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. U starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu. Srednja vrijednost poluvijeka hidroklorotiazida u plazmi je u rasponu od 5 do 15 sati.

Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene ¹⁴C irbesartana, 80 – 85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). Ispitivanja *in vitro* upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450; izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili intravenske primjene ¹⁴C irbesartana oko 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana. Hidroklorotiazid se ne metabolizira, ali se brzo eliminira iz organizma putem bubrega. Najmanje 61% peroralno primijenjene doze eliminira se

nepromijenjeno unutar 24 sata. Hidroklorotiazid prolazi placentalnu, ali ne i krvno-moždanu barijeru te se izlučuje u majčino mlijeko.

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom. U bolesnika čiji je klirens kreatinina < 20 ml/min, zabilježeno je da se poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida povisi na 21 sat.

Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s teško oštećenom funkcijom jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Irbesartan/hidroklorotiazid

Rezultati dobiveni u ispitivanjima na štakorima i makaki majmunima koja su trajala do 6 mjeseci pokazali su da primjena kombinacije nije povećala nijednu od prijavljenih toksičnosti pojedinih komponenti, niti je izazvala bilo kakvu novu toksičnost. Osim toga, nisu uočeni toksikološki sinergistički učinci.

Nema dokaza o mutagenom ili klastogenom učinku kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida. U ispitivanjima na životinjama nije procijenjen karcinogeni potencijal kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida.

Učinci kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida na plodnost nisu procijenjeni u ispitivanjima na životinjama. Nisu uočeni teratogeni učinci na štakorima kojima je davana kombinacija irbesartana i hidroklorotiazida u dozama koje su bile toksične za majku.

Irbesartan

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, visoke doze irbesartana uzrokovale su smanjenje vrijednosti eritrocita. Pri vrlo visokim dozama, degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) izazvane su u štakora i makaki majmuna, što se smatra sekundarnim učinkom uz hipotenzivne učinke irbesartana koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazvao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica. Smatra se da je ovaj nalaz uzrokovan farmakološkim djelovanjem irbesartana od male kliničke važnosti.

Nije bilo dokaza mutagenosti, klastogenosti ili karcinogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u ispitivanjima na mužjacima i ženkama štakora. Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežne nakapnice, hidroureter ili potkožni edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Abortus ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su izazvale značajnu toksičnost za majku, uključujući smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ili kunića. Ispitivanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Hidroklorotiazid

U nekim eksperimentalnim modelima primijećeni su dvosmisleni dokazi o genotoksičnom i karcinogenom učinku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

karmelozanatrij, umrežena

hipromeloza

silicijev dioksid

magnezijev stearat

Film ovojnice:

laktoza hidrat

hipromeloza

titanijev dioksid

makrogol 3000

željezov oksid, crveni i žuti

karnauba vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija s 14 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 28 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 30 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 56 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 84 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 90 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 98 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 56 x 1 filmom obloženom tabletom u perforiranom PVC/PVDC/aluminij blisterima djeljivima na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. listopada 1998.
Datum posljednje obnove: 1. listopada 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 89,5 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bikonveksna, ovalna tableta boje breskve s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2876 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija doze indicirana je za liječenje odraslih bolesnika čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo irbesartanom ili samo hidroklorotiazidom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

CoAprovel se može uzimati jedanput na dan, s hranom ili bez nje.

Preporučljivo je titriranje doze pojedinačnih sastojaka (tj. irbesartana i hidroklorotiazida).

Kad je klinički primjereno, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo hidroklorotiazidom ili irbesartanom u dozi od 150 mg;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati irbesartanom u dozi od 300 mg ili lijekom CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati lijekom CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Ne preporučuju se doze veće od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida jedanput na dan. Kada je potrebno, CoAprovel se može primjenjivati s drugim antihipertenzivnim lijekom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog hidroklorotiazida u sastavu lijeka, CoAprovel se ne preporučuje bolesnicima s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min.). Toj se skupini bolesnika preporučuju diuretici Henleove petlje umjesto tiazida. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega čiji je klirens kreatinina ≥ 30 ml/min (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

CoAprovel nije indiciran u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre. Tiazide treba s oprezom davati bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre. Za bolesnike s s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcijejetre nije potrebna prilagodba doze lijeka CoAprovel (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka CoAprovel u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena lijeka CoAprovel u djece i adolescenata jer sigurnost i djelotvornost nisu utvrđene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na druge tvari koje su derivati sulfonamida (hidroklorotiazid je derivat sulfonamida)
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- Refraktorna hipokalijemija, hiperkalcijemija
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i kolestaza
- Istodobna primjena lijeka CoAprovel s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipotenzija - bolesnici s hipovolemijom: CoAprovel je rijetko povezan sa simptomatskom hipotenzijom u hipertenzivnih bolesnika koji nemaju druge rizične faktore koji bi uzrokovali hipotenziju. Simptomatska hipotenzija može se očekivati u bolesnika s hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog stroge terapije diureticima, smanjenog unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije započinjanja terapije lijekom CoAprovel.

Stenoza renalne arterije - renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije u jedinom funkcionalnom bubregu koji su liječeni inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II. Iako to nije dokumentirano za CoAprovel, može se očekivati sličan učinak.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad CoAprovel uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati razine kalija, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu. Nema iskustava s primjenom lijeka CoAprovel u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg. CoAprovel ne smiju uzimati bolesnici s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može se pojaviti azotemija povezana s uzimanjem tiazidskih diuretika. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika koji imaju oslabljenu funkciju bubrega, s klirensom kreatinina ≥ 30 ml/min. Međutim, kombinaciju

fiksne doze treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju blago do umjereno oštećenu funkciju bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min, ali < 60 ml/min).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS): postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Oštećena funkcija jetre: tiazide treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre jer male promjene ravnoteže tjelesnih tekućina i elektrolita mogu precipitirati hepatičku komu. Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka CoAprovel u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Primjena lijeka CoAprovel se stoga ne preporučuje.

Metabolički i endokrini učinci: terapija tiazidima može oslabiti toleranciju glukoze. Latentna šećerna bolest može postati izražena za vrijeme terapije tiazidima. Irbesartan može izazvati hipoglikemiju, osobito u bolesnika sa šećernom bolešću. U bolesnika liječenih inzulinom ili antidijabeticima potrebno je razmotriti odgovarajuću kontrolu glukoze u krvi; kada je to indicirano, može biti potrebno prilagoditi doze inzulina ili antidijabetika (vidjeti dio 4.5).

Povišenje razine kolesterola i triglicerida bilo je povezano s terapijom tiazidima; međutim, pri dozi od 12,5 mg koliko sadrži CoAprovel, zabilježeni su minimalni učinci ili ih uopće nije bilo. U određenih bolesnika koji uzimaju tiazide može se pojaviti hiperuricemija ili se može ubrzati razvoj klinički izraženog gihta.

Poremećaj elektrolita: kao kod svih bolesnika koji uzimaju diuretike, potrebno je periodički i u primjerenim intervalima kontrolirati razinu serumskih elektrolita.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine i elektrolita (hipokalijemiju, hiponatrijemiju i hipokloremijsku alkalozu). Znači koji upozoravaju na neravnotežu tekućine i elektrolita su suhoća u ustima, žeđ, slabost, letargija, omamljenost, nemir, bol ili grčevi u mišićima, mišićna slabost, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji poput mučnine i povraćanja.

Iako se pri primjeni tiazida može razviti hipokalijemija, istodobna primjena irbesartana može smanjiti hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. Rizik od razvoja hipokalijemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s pojačanom diurezom, u bolesnika koji oralno uzimaju premalo elektrolita i u bolesnika koji istodobno uzimaju kortikosteroide ili adrenokortikotropne hormone (ACTH). Nasuprot tomu, zbog irbesartana u sastavu lijeka CoAprovel može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako istodobno postoji narušena funkcija bubrega i/ili srčano zatajenje i šećerna bolest. U rizičnih bolesnika preporučuje se odgovarajuća kontrola razine kalija u serumu. Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij moraju se s oprezom istodobno primjenjivati s lijekom CoAprovel (vidjeti dio 4.5).

Nema dokaza da irbesartan smanjuje ili sprječava hiponatrijemiju potaknutu diureticima. Deficit klorida je općenito blag i ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom i uzrokovati povremeno i blago povišenje razine kalcija u serumu ako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcija. Izražena hiperkalcijemija može biti znak prikrivenog hiperparatireoidizma. Potrebno je prekinuti liječenje tiazidima prije obavljanja testova funkcije paratireoidnih žlijezda.

Tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija mokraćom, što može dovesti do hipomagnezijemije.

Intestinalni angioedem:

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući lijek CoAprovel (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka CoAprovel i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne povlačenje simptoma.

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka CoAprovel (vidjeti dio 4.5).

Anti-doping test: hidroklorotiazid u sastavu lijeka može proizvesti pozitivan analitički rezultat antidoping testa.

Općenito: u bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II koji utječu na taj sustav bilo je povezano s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i rijetko s pojavom akutnog zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg drugog antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid mogu se pojaviti u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju ili nemaju alergiju ili bronhalnu astmu, no češće su u bolesnika koji ih imaju.

U primjeni tiazidskih diuretika zabilježena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog eritemskog lupusa.

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti prilikom primjene tiazidskih diuretika (vidjeti dio 4.8). Ako se tijekom liječenja pojavi reakcija fotoosjetljivosti, preporučuje se prekid terapije. Ako se ocijeni da je ponovna primjena diuretika neophodna, preporučuje se da se izložena područja kože zaštite od Sunca ili umjetnog UVA zračenja.

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog kuta: lijekovi koji sadrže sulfonamide ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Iako je hidroklorotiazid sulfonamid, kod njegove su primjene dosad prijavljeni samo izolirani slučajevi akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštrote vida ili boli u oku, a obično se javljaju od nekoliko sati do nekoliko tjedana nakon početka liječenja. Akutni glaukom zatvorenog kuta koji se ne liječi može prouzročiti trajan gubitak vida. Primarno liječenje je prestanak primjene lijeka što je prije moguće. Ako se očni tlak i dalje ne može staviti pod kontrolu,

možda će trebati razmotriti hitno liječenje lijekovima ili kirurški zahvat. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamid ili penicilin u povijesti bolesti (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmom obložena tableta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmom obložena tableta sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvama epidemiološkim ispitivanjima na temelju danskog Nacionalnog registra za rak.

Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC. Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka CoAprovel i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ostali antihipertenzivni lijekovi: antihipertenzivni učinak lijeka CoAprovel može se pojačati istodobnim uzimanjem drugih antihipertenziva. Irbesartan i hidroklorotiazid (u dozama do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida) primjenjivani su sa sigurnošću u kombinaciji s drugim antihipertenzivima uključujući blokatore kalcijevih kanala i blokatore beta-adrenergičkih receptora. Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do hipovolemije i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije irbesartanom u monoterapiji ili u kombinaciji s tiazidskim diureticima te stoga prije toga treba korigirati hipovolemiju (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitore: podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima zabilježen je reverzibilni porast koncentracija serumskog litija i njegove toksičnosti. Za sada su slični učinci s irbesartanom zabilježeni veoma rijetko. Nadalje, tiazidi smanjuju renalni klirens litija pa uzimanje lijeka CoAprovel može povećati rizik od toksičnosti litija. Stoga se kombinacija litija i lijeka

CoAprovel ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pomna kontrola razine litija u serumu.

Lijekovi koji utječu na razinu kalija: učinak hidroklorotiazida na sniženje razine kalija umanjen je učinkom irbesartana koji šteti izlučivanje kalija. Može se, međutim, očekivati da učinak hidroklorotiazida na razinu kalija u serumu bude potenciran drugim lijekovima koji su povezani s gubitkom kalija i hipokalijemijom (primjerice, drugi diuretici koji potiču kaliurezu, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrij). Suprotno tomu, temeljem iskustva s drugim lijekovima koji ometaju funkciju renin-angiotenzinskog sustava, istodobna primjena diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povećati razinu kalija u serumu (primjerice heparinnatrij), može uzrokovati povećanje razine kalija u serumu. Preporučuje se pratiti razinu kalija u serumu kod rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji razine kalija u serumu: pri istodobnoj primjeni lijeka CoAprovel i drugih lijekova na čije djelovanje utječu poremećaji kalija (primjerice glikozidi digitalisa, antiaritmici) preporučuje se periodičko praćenje razine kalija u serumu.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na odgovarajući način hidrirati, a bubrežnu funkciju treba kontrolirati na početku primjene istodobne terapije te periodički nakon toga.

Repaglinid: irbesartan može inhibirati prijenosnik organskih aniona 1B1 (OATP1B1). U kliničkom je ispitivanju prijavljeno da je irbesartan povećao 1,8 puta vrijednost C_{max} i 1,3 puta vrijednost AUC-a repaglinida (supstrata OATP1B1) kada se primjenjivao 1 sat prije repaglinida. U drugom ispitivanju nisu prijavljene relevantne farmakokinetičke interakcije kada su se dva lijeka primjenjivala istodobno. Stoga, možda će biti potrebna prilagodba doze antidijabetika kao što je repaglinid (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: prema rezultatima kliničkih ispitivanja hidroklorotiazid ne utječe na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu procijenjeni učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Pri istodobnoj primjeni irbesartana i digoksina, farmakokinetika digoksina nije se promijenila.

Dodatne informacije o interakcijama hidroklorotiazida: pri istodobnom liječenju, sljedeći lijekovi mogu ući u interakciju s tiazidskim diureticima:

Alkohol: može se pojaviti izraženija ortostatska hipotenzija;

Antidijabetici (oralni pripravci i inzulini): može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika (vidjeti dio 4.4);

Kolestiramin i smole kolestipola: apsorpcija hidroklorotiazida oslabljena je u prisutnosti smola anionskih izmjenjivača. CoAprovel se mora uzeti najmanje jedan sat prije ili 4 sata poslije tih lijekova;

Kortikosteroidi, ACTH: može se pojačati gubitak elektrolita, posebice hipokalijemija;

Glikozidi digitalisa: tiazidima izazvana hipokalijemija ili hipomagnezijemija potiču pojavu srčanih aritmija uzrokovanih digitalisom (vidjeti dio 4.4);

Nesteroidni protuupalni lijekovi: u nekih bolesnika primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može smanjiti diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazida;

Presorni amini (primjerice noradrenalin): učinak presornih amina može biti smanjen, ali ne dovoljno da se isključi njihova primjena;

Nedepolarizirajući relaksansi koštanih mišića (primjerice tubokurarin): hidroklorotiazid može potencirati učinak nedepolarizirajućih relaksansa koštanih mišića;

Lijekovi protiv gihta: budući da hidroklorotiazid može povišiti razinu mokraćne kiseline u serumu, može biti potrebno prilagoditi dozu lijekova za liječenje gihta. Može biti potrebno povećati dozu probenecida ili sulfipirazona. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol;

Kalcijeve soli: zbog smanjene ekskrecije, tiazidi mogu povišiti razinu kalcija u serumu. Ako se moraju propisati nadomjesti kalcija ili lijekovi koji čuvaju kalcij (primjerice terapija vitaminom D), potrebno je nadzirati razinu kalcija u serumu i sukladno tomu prilagoditi dozu kalcija;

Karbamazepin: istodobna primjena karbamazepina i hidroklorotiazida povezana je s rizikom od simptomatske hiponatrijemije. Tijekom istodobne primjene treba pratiti razine elektrolita. Ako je moguće, treba primjenjivati diuretike iz neke druge skupine;

Druge interakcije: tiazidi mogu pojačati hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida. Smanjujući gastrointestinalni motilitet i brzinu pražnjenja želuca, antikolinergične tvari (primjerice atropin, beperiden) mogu povećati bioraspoloživost tiazidskih diuretika. Tiazidi mogu povećati rizik od razvoja nuspojava uzrokovanih amantadinom. Tiazidi mogu smanjiti bubrežnu ekskreciju citotoksičnih lijekova (primjerice ciklofosfamida, metotreksata) i pojačati njihove mijelosupresivne učinke.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti receptora angiotenzina II

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon primjene ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu bili dostatni za donošenje zaključaka; međutim manji porast rizika ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, uvesti alternativnu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako se antagonisti receptora angiotenzina II uzimaju od drugog tromjesečja trudnoće na dalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid

Iskustvo s primjenom hidroklorotiazida u trudnoći, a posebno u prvom tromjesečju, je ograničeno. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna. Hidroklorotiazid prolazi kroz placentu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida može se zaključiti da njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može ugroziti feto-placentarnu perfuziju i uzrokovati nuspojave kod fetusa i novorođenčadi poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenog plazmatskog volumena i placentalne hipoperfuzije, bez pozitivnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica osim u rijetkim slučajevima kada se ne može primijeniti nijedna druga terapija.

Budući da CoAprovel sadrži hidroklorotiazid, ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Ako se planira trudnoća, potrebno je unaprijed prijeći na prikladnu alternativnu terapiju.

Dojenje

Antagonisti receptora angiotenzina II

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka CoAprovel tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s bolje ustanovljenim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuje li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Raspoloživi farmakodinamički/toksikološki podaci za štakore pokazuju da se irbesartan i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za pojedinosti vidjeti dio 5.3).

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčinom mlijeku u manjim količinama. Tiazidi u visokim dozama koje uzrokuju intenzivnu diurezu mogu inhibirati proizvodnju mlijeka. Ne preporučuje se upotreba lijeka CoAprovel tijekom dojenja. Ako se CoAprovel primjenjuje tijekom dojenja, njegove doze trebaju biti što je moguće niže.

Plodnost

Irbesartan nije utjecao na plodnost liječenih štakora ili njihovog potomstva sve do onih doza koje izazivaju prve znakove toksičnosti u roditelja (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, CoAprovel ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom liječenja hipertenzije mogu povremeno pojaviti omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

Irbesartan/hidroklorotiazid u kombinaciji

Od 898 hipertenzivnih bolesnika koji su primali različite doze irbesartana/hidroklorotiazida (raspon: od 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) u placebom kontroliranim ispitivanjima, u 29,5% bolesnika zabilježene su nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave bile su omaglica (5,6%), umor (4,9%), mučnina/povraćanje (1,8%) i abnormalno mokrenje (1,4%). Također, u kliničkim ispitivanjima često je zabilježeno povećanje koncentracije dušika iz ureje u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN; 2,3%), kreatin kinaze (1,7%) i kreatinina (1,1%).

U tablici 1. prikazane su nuspojave prikupljene spontanom prijavljivanjem te u placebom kontroliranim ispitivanjima.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave prikupljene u placebom kontroliranim ispitivanjima i spontanom prijavljivanjem		
<i>Pretrage:</i>	Često:	porast koncentracije dušika iz ureje u krvi (BUN), kreatinina i kreatinin kinaze
	Manje često:	smanjenje koncentracije kalija i natrija u serumu
<i>Srčani poremećaji:</i>	Manje često:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	Često:	omaglica
	Manje često:	ortostatska omaglica
	Nepoznato:	glavobolja
<i>Poremećaji uha i labirinta:</i>	Nepoznato:	tinitus
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:</i>	Nepoznato:	kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	Često:	mučnina/povraćanje
	Manje često:	proljevi
	Nepoznato:	dispepsija, disgeuzija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	Često:	abnormalnosti mokrenja
	Nepoznato:	oslabljena bubrežna funkcija uključujući izolirane slučajeve bubrežnog zatajenja kod rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	Manje često:	oticanje ekstremiteta
	Nepoznato:	artralgija, mialgija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	Nepoznato:	hiperkalijemija
<i>Krvožilni poremećaji:</i>	Manje često:	crvenilo praćeno osjećajem vrućine
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	Često:	umor
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	Nepoznato:	reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	Manje često:	žutica
	Nepoznato:	hepatitis, abnormalna funkcija jetre
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:</i>	Manje često:	seksualna disfunkcija, promjene libida

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama lijeka: uz navedene nuspojave kombiniranog lijeka, moguće nuspojave lijeka CoAprovel mogu biti i one prethodno prijavljene za pojedinačne komponente lijeka. Tablice 2. i 3. prikazuju nuspojave prijavljene za pojedinačne komponente lijeka CoAprovel.

Tablica 2. Nuspojave prijavljene pri primjeni samo irbesartana		
<i>Poremećaji krvi i limfnog</i>	Nepoznato:	anemija, trombocitopenija

<i>sustava:</i>		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	Manje često:	bol u prsištu
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	Nepoznato:	anafilaktička reakcija uključujući anafilaktički šok
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	Nepoznato:	hipoglikemija
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	Rijetko:	intestinalni angioedem

Tablica 3. Nuspojave prijavljene pri primjeni samo **hidroklorotiazida**

<i>Pretrage:</i>	Nepoznato:	poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hipokalijemiju i hiponatrijemiju, vidjeti dio 4.4), hiperuricemija, glikozurija, hiperglikemija, porast koncentracije kolesterola i triglicerida
<i>Srčani poremećaji:</i>	Nepoznato:	srčane aritmije
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>	Nepoznato:	aplastična anemija, depresija koštane srži, neutropenija/agranulocitoza, hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	Nepoznato:	vertoglavica, parestezija, ošamućenost, nemir
<i>Poremećaji oka:</i>	Nepoznato:	prolazno zamagljeni vid, ksantopsija, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:</i>	Vrlo rijetko:	akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)
	Nepoznato:	respiratorni distress (uključujući pneumonitis i plućni edem)
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	Nepoznato:	pankreatitis, anoreksija, proljev, konstipacija, iritacija želuca, sijaloadenitis, gubitak apetita
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	Nepoznato:	intersticijski nefritis, bubrežna disfunkcija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	Nepoznato:	anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis), kožne reakcije slične eritemskom lupusu, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa, reakcije fotoosjetljivosti, osip, urtikarija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	Nepoznato:	slabost, mišićni spazam
<i>Krvožilni poremećaji:</i>	Nepoznato:	posturalna hipotenzija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	Nepoznato:	vrućica
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	Nepoznato:	žutica (intrahepatička kolestatska žutica)
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	Nepoznato:	depresija, poremećaji spavanja
<i>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	Nepoznato:	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Nuspojave hidroklorotiazida ovisne o dozi (poglavito poremećaj elektrolita) mogu postati izraženije prilikom titiranja doze hidroklorotiazida.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom CoAprovel. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu koje je prošlo od uzimanja lijeka i o težini simptoma. Preporučene mjere uključuju poticanje povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Često je potrebno mjeriti razinu elektrolita i kreatinina u serumu. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika je potrebno položiti u ležeći položaj i brzo mu dati nadomjeske za natrij i volumen.

Najčešće očekivane manifestacije predoziranja irbesartanom su hipotenzija i tahikardija; također se može pojaviti bradikardija.

Predoziranje hidroklorotiazidom povezano je s manjkom elektrolita (hipokalijemija, hipokloremija, hiponatrijemija) i dehidracijom zbog prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalijemija može izazvati spazam mišića i/ili pojačati srčane aritmije koje se mogu pojaviti uz istodobnu primjenu glikozida digitalisa ili nekih antiaritmika.

Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom. Nije utvrđeno u kojoj se mjeri hidroklorotiazid uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, kombinacije
ATK oznaka: C09DA04.

Mehanizam djelovanja

CoAprovel je kombinacija irbesartana, antagonista receptora angiotenzina II, i hidroklorotiazida, tiazidskog diuretika. Kombinacija ovih sastojaka ima povećani antihipertenzivni učinak te izrazitije smanjuje krvni tlak nego svaka komponenta zasebno.

Irbesartan je snažan, oralno djelotvoran, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (podtip AT₁). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT₁ receptorom, bez obzira na izvor ili način sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) dovodi do povećanja razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanja koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama, u bolesnika bez rizika od poremećaja ravnoteže elektrolita, irbesartan u monoterapiji ne utječe značajno na razinu serumskog kalija (vidjeti dio 4.4 i 4.5). Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji generira angiotenzin II, te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Nije potpuno poznat mehanizam antihipertenzivnog djelovanja tiazidskih diuretika. Tiazidi djeluju na mehanizam reapsorpcije elektrolita u bubrežnim tubulima, izravno pojačavajući izlučivanje natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidro klorotiazida smanjuje volumen plazme, pojačava aktivnost renina u plazmi, pojačava sekreciju aldosterona, s posljedičnim pojačanim gubitkom kalija i bikarbonata mokraćom te sniženjem koncentracije kalija

u serumu. Pretpostavka je da istodobna primjena irbesartana, blokadom sustava renin-angiotenzin-aldosteron, utječe na sprječavanje gubitka kalija povezanog s primjenom tih diuretika. S hidroklorotiazidom početak diureze nastupa nakon 2 sata, vršni učinak postiže se nakon 4 sata, dok djelovanje traje 6 – 12 sati.

Kombinacija hidroklorotiazida i irbesartana dodatno smanjuje krvni tlak, ovisno o dozi, u njihovom terapijskom rasponu doza. Dodatak 12,5 mg hidroklorotiazida dozi od 300 mg irbesartana jedanput na dan bolesnicima koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 300 mg irbesartana u monoterapiji doveo je do daljnjeg smanjenja dijastoličkog krvnog tlaka (u usporedbi s placebo) za 6,1 mm Hg u vrijeme najniže koncentracije u krvi (24 sata nakon uzimanja doze). Kombinacija 300 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida dovela je do sveukupnog sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka korigiranog za placebo za 13,6/11,5 mm Hg.

Ograničeni klinički podaci (7 od 22 bolesnika) upućuju na mogućnost da se bolesnicima čiji krvni tlak nije kontroliran kombinacijom doze od 300 mg/12,5 mg tlak može kontrolirati povećanjem doze do 300 mg/25 mg. U tih je bolesnika pojačan učinak na snižavanje krvnog tlaka zabilježen za sistolički i za dijastolički krvni tlak (13,3 odnosno 8,3 mm Hg).

U bolesnika s blagom do srednje teškom hipertenzijom doza od 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida jedanput na dan dovela je do srednje vrijednosti sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka za 12,9/6,9 mm Hg (prilagođeno za placebo) u vrijeme najniže koncentracije u krvi (24 sata nakon uzimanja doze). Vrhunac djelovanja nastupa nakon 3 – 6 sati. Na osnovi ambulantnih mjerenja krvnog tlaka utvrđeno je da kombinacija od 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida jednom na dan uzrokuje konzistentno smanjenje krvnog tlaka u periodu od 24 sata, uz srednje vrijednosti 24-satnih smanjenja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka korigiranog za placebo od 15,8/10,0 mm Hg. Na osnovi ambulantnih mjerenja krvnog tlaka učinci najniže i najviše koncentracije pri primjeni lijeka CoAprovel 150 mg/12,5 mg iznosili su 100%. Učinci najniže i najviše koncentracije na sniženje krvnog tlaka nakon primjene lijeka CoAprovel 150 mg/12,5 mg odnosno CoAprovel 300 mg/12,5 mg, prema mjerenjima manžetom za vrijeme kontrolnog pregleda, iznosili su 68% odnosno 76%. Ti su učinci zabilježeni tijekom 24 sata bez prekomjernog sniženja krvnog tlaka pri vršnoj koncentraciji i sukladni su sa sigurnim i učinkovitim sniženjem krvnog tlaka u intervalu jednokratne dnevne primjene.

Bolesnicima čiji se tlak ne može učinkovito kontrolirati samo sa 25 mg hidroklorotiazida, dodatak irbesartana omogućuje dodatno smanjenje sistoličkog/dijastoličkog tlaka korigirano za placebo za prosječno 11,1/7,2 mm Hg.

Učinak irbesartana u kombinaciji s hidroklorotiazidom na sniženje krvnog tlaka vidljiv je nakon prve doze, značajno prisutan tijekom 1 – 2 tjedna, a maksimalan učinak nastupa nakon 6 – 8 tjedana. U dugoročnim ispitivanjima praćenja, učinak kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid održao se kroz više od godinu dana. Iako nisu provedena posebna ispitivanja s lijekom CoAprovel, ni s irbesartanom niti s hidroklorotiazidom nije primijećen povratak hipertenzije (tzv. *rebound* hipertenzija).

Nije proučavan učinak kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida na morbiditet i mortalitet. Epidemiološka su ispitivanja pokazala da dugoročno liječenje hidroklorotiazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Ne postoji razlika u terapijskom odgovoru bolesnika na CoAprovel s obzirom na dob ili spol. Kao što je to slučaj i s drugim lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin, osobe crne rase koje boluju od hipertenzije imaju znatno slabiji odgovor na monoterapiju irbesartanom. Kad se irbesartan primijeni zajedno s malom dozom hidroklorotiazida (primjerice 12,5 mg na dan), antihipertenzivni učinak u bolesnika crne rase približava se učinku kod drugih rasa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka CoAprovel kao inicijalne terapije za tešku hipertenziju (dijastolički tlak u sjedećem položaju ≥ 110 mmHg) ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom, u trajanju od 8 tjedana, s paralelnom skupinom. Randomizirano je ukupno 697 bolesnika, u omjeru 2:1, u skupinu koja je primala kombinaciju irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg ili u skupinu koja je primala irbesartan 150 mg. Nakon jednog tjedna doze su sustavno forsirano titrirane (prije procjene odgovora na nisku dozu) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg odnosno irbesartan 300 mg.

Ispitivanje je uključivalo 58% muškaraca. Srednja dob bolesnika bila je 52,5 godina; 13% ispitanika bilo je u dobi od 65 godina ili više, a samo 2% u dobi od 75 godina ili više. Od šećerne bolesti bolovalo je 12% bolesnika, 34% ih je imalo hiperlipidemiju, a najčešće kardiovaskularno stanje bila je stabilna angina pectoris i to u 3,5% sudionika.

Primarni cilj ispitivanja bio je usporediti omjer bolesnika čiji je dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju bio kontroliran (< 90 mmHg) u 5. tjednu liječenja. Pri najnižoj koncentraciji lijeka u krvi, 47,2% bolesnika koji su primali kombinaciju irbesartan/hidroklorotiazid postiglo je dijastolički tlak < 90 mmHg, u usporedbi s 33,2% bolesnika koji su primali irbesartan ($p < 0,0005$). Srednja vrijednost krvnog tlaka na početku ispitivanja bila je približno 172/113 mmHg u svakoj skupini, a smanjivanje sistoličkog/dijastoličkog tlaka u sjedećem položaju u pet tjedana iznosilo je 30,8/24,0 mmHg za irbesartan/hidroklorotiazid te 21,1/19,3 mmHg za irbesartan ($p < 0,0001$).

Vrste i incidencije nuspojava prijavljenih za bolesnike liječene kombinacijom bile su slične profilu nuspojava u bolesnika na monoterapiji. Tijekom osmotjednog liječenja nije bilo prijavljenih slučajeva sinkope niti u jednoj od skupina. U skupini podvrgnutoj kombiniranoj terapiji bilo je 0,6% bolesnika s hipotenzijom i 2,8% bolesnika s omaglicom kao nuspojavama, dok je taj postotak u skupini na monoterapiji iznosio 0% za hipotenziju i 3,1% za omaglicu.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET [engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] i VA NEPHRON-D [engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedno ispitivanje uključilo je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23 – 1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68 – 4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Drugo ispitivanje pokazalo je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7 – 2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0 – 4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7 – 10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Istodobna primjena hidroklorotiazida i irbesartana ne utječe na farmakokinetiku bilo kojeg od njih.

Apsorpcija

Irbesartan i hidroklorotiazid su oralno aktivne tvari i ne zahtijevaju biotransformaciju da bi bile djelotvorne. Nakon peroralne primjene lijeka CoAprovel apsolutna oralna bioraspoloživost je 60 – 80% za irbesartan, odnosno 50 – 80% za hidroklorotiazid. Hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka CoAprovel. Vršnu koncentraciju u plazmi nakon peroralne primjene irbesartan postiže za 1,5 – 2 sata, a hidroklorotiazid za 1 – 2,5 sata.

Distribucija

Oko 96% irbesartana veže se za proteine u plazmi, sa zanemarivim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije irbesartana je 53 – 93 litre. Za proteine u plazmi veže se 68% hidroklorotiazida, a njegov prividni volumen distribucije iznosi 0,83 – 1,14 l/kg.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika irbesartana je linearna i proporcionalna dozi u rasponu doza od 10 do 600 mg. Manje nego proporcionalan porast oralne apsorpcije uočen je pri dozama većima od 600 mg; mehanizam tog porasta nije poznat. Sveukupni tjelesni klirens iznosi 157 – 176, a bubrežni 3 – 3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11 – 15 sati. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničena akumulacija irbesartana ($< 20\%$) zabilježena je u plazmi nakon primjene ponovljenih doza jedanput na dan. U jednom su ispitivanju zabilježene nešto više koncentracije irbesartana u plazmi u bolesnika s hipertenzijom. Nije, međutim, bilo razlika glede poluvijeka i akumulacije irbesartana. Nije potrebna prilagodba doziranja u žena. Vrijednosti AUC i C_{max} irbesartana također su bile nešto veće u starijih (≥ 65 godina) nego u mlađih bolesnika (18 do 40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. U starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu. Srednja vrijednost poluvijeka hidroklorotiazida u plazmi je u rasponu od 5 do 15 sati.

Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene ^{14}C irbesartana, 80 – 85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). Ispitivanja *in vitro* upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450; izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili intravenske primjene ^{14}C irbesartana oko 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana. Hidroklorotiazid se ne metabolizira, ali se brzo eliminira iz organizma putem bubrega. Najmanje 61% peroralno primijenjene doze eliminira se nepromijenjeno unutar 24 sata. Hidroklorotiazid prolazi placentalnu, ali ne i krvno-moždanu barijeru te se izlučuje u majčino mlijeko.

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom. U bolesnika čiji je klirens kreatinina $< 20 \text{ ml/min}$, zabilježeno je da se poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida povisi na 21 sat.

Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s teško oštećenom funkcijom jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Irbesartan/hidroklorotiazid

Rezultati dobiveni u ispitivanjima na štakorima i makaki majmunima koja su trajala do 6 mjeseci pokazali su da primjena kombinacije nije povećala nijednu od prijavljenih toksičnosti pojedinih komponenti, niti je izazvala bilo kakvu novu toksičnost. Osim toga, nisu uočeni toksikološki sinergistički učinci.

Nema dokaza o mutagenom ili klastogenom učinku kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida. U ispitivanjima na životinjama nije procijenjen karcinogeni potencijal kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida.

Učinci kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida na plodnost nisu procijenjeni u ispitivanjima na životinjama. Nisu uočeni teratogeni učinci na štakorima kojima je davana kombinacija irbesartana i hidroklorotiazida u dozama koje su bile toksične za majku.

Irbesartan

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, visoke doze irbesartana uzrokovale su smanjenje vrijednosti eritrocita. Pri vrlo visokim dozama, degenerativne promjene na bubrežima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) izazvane su u štakora i makaki majmuna, što se smatra sekundarnim učinkom uz hipotenzivne učinke irbesartana koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazvao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica. Smatra se da je ovaj nalaz uzrokovan farmakološkim djelovanjem irbesartana od male kliničke važnosti.

Nije bilo dokaza mutagenosti, klastogenosti ili karcinogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u ispitivanjima na mužjacima i ženkama štakora. Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežne nakapnice, hidroureter ili potkožni edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Abortus ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su izazvale značajnu toksičnost za majku, uključujući smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ili kunića. Ispitivanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Hidroklorotiazid

U nekim eksperimentalnim modelima primijećeni su dvosmisleni dokazi o genotoksičnom i karcinogenom učinku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza
silicijev dioksid
magnezijev stearat

Film ovojnica:

laktoza hidrat
hipromeloza
titanijski dioksid
makrogol 3000
željezov oksid, crveni i žuti
karnauba vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija s 14 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 28 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 30 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 56 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 84 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 90 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 98 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 56 x 1 filmom obloženom tabletom u perforiranom PVC/PVDC/aluminij blisterima djeljivima na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. listopada 1998.
Datum posljednje obnove: 1. listopada 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

CoAprovel 300 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg irbesartana i 25 mg hidroklorotiazida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 53,3 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bikonveksna, ovalna tableta boje breskve s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2788 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija doze indicirana je za liječenje odraslih bolesnika čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo irbesartanom ili samo hidroklorotiazidom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

CoAprovel se može uzimati jedanput na dan, s hranom ili bez nje.

Preporučljivo je titriranje doze pojedinačnih sastojaka (tj. irbesartana i hidroklorotiazida).

Kad je klinički primjereno, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo hidroklorotiazidom ili irbesartanom u dozi od 150 mg;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati irbesartanom u dozi od 300 mg ili lijekom CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg može se propisati bolesnicima čiji se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati lijekom CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Ne preporučuju se doze veće od 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida jedanput na dan. Kada je potrebno, CoAprovel se može primjenjivati s drugim antihipertenzivnim lijekom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog hidroklorotiazida u sastavu lijeka, CoAprovel se ne preporučuje bolesnicima s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min.). Toj se skupini bolesnika preporučuju diuretici Henleove petlje umjesto tiazida. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega čiji je klirens kreatinina ≥ 30 ml/min (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

CoAprovel nije indiciran u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre. Tiazide treba s oprezom davati bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre. Za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze lijeka CoAprovel (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka CoAprovel u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena lijeka CoAprovel u djece i adolescenata jer sigurnost i djelotvornost nisu utvrđene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na druge tvari koje su derivati sulfonamida (hidroklorotiazid je derivat sulfonamida)
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- Refraktorna hipokalijemija, hiperkalcijemija
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i kolestaza
- Istodobna primjena lijeka CoAprovel s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularna filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipotenzija - bolesnici s hipovolemijom: CoAprovel je rijetko povezan sa simptomatskom hipotenzijom u hipertenzivnih bolesnika koji nemaju druge rizične faktore koji bi uzrokovali hipotenziju. Simptomatska hipotenzija može se očekivati u bolesnika s hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog stroge terapije diureticima, smanjenog unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije započinjanja terapije lijekom CoAprovel.

Stenoza renalne arterije - renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije u jedinom funkcionalnom bubregu koji su liječeni inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II. Iako to nije dokumentirano za CoAprovel, može se očekivati sličan učinak.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad CoAprovel uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati razine kalija, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu. Nema iskustava s primjenom lijeka CoAprovel u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg. CoAprovel ne smiju uzimati bolesnici s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može se pojaviti azotemija povezana s uzimanjem tiazidskih diuretika. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika koji imaju oslabljenu funkciju bubrega, s klirensom kreatinina ≥ 30 ml/min. Međutim, kombinaciju

fiksne doze treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji imaju blago do umjereno oštećenu funkciju bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min, ali < 60 ml/min).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS): postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Oštećena funkcija jetre: tiazide treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre jer male promjene ravnoteže tjelesnih tekućina i elektrolita mogu precipitirati hepatičku komu. Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka CoAprovel u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Primjena lijeka CoAprovel se stoga ne preporučuje.

Metabolički i endokrini učinci: terapija tiazidima može oslabiti toleranciju glukoze. Latentna šećerna bolest može postati izražena za vrijeme terapije tiazidima. Irbesartan može izazvati hipoglikemiju, osobito u bolesnika sa šećernom bolešću. U bolesnika liječenih inzulinom ili antidijabeticima potrebno je razmotriti odgovarajuću kontrolu glukoze u krvi; kada je to indicirano, može biti potrebno prilagoditi doze inzulina ili antidijabetika (vidjeti dio 4.5).

Povišenje razine kolesterola i triglicerida bilo je povezano s terapijom tiazidima; međutim, pri dozi od 12,5 mg koliko sadrži CoAprovel, zabilježeni su minimalni učinci ili ih uopće nije bilo. U određenih bolesnika koji uzimaju tiazide može se pojaviti hiperuricemija ili se može ubrzati razvoj klinički izraženog gihta.

Poremećaj elektrolita: kao kod svih bolesnika koji uzimaju diuretike, potrebno je periodički i u primjerenim intervalima kontrolirati razinu serumskih elektrolita.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine i elektrolita (hipokalijemiju, hiponatrijemiju i hipokloremijsku alkalozu). Znaci koji upozoravaju na neravnotežu tekućine i elektrolita su suhoća u ustima, žeđ, slabost, letargija, omamljenost, nemir, bol ili grčevi u mišićima, mišićna slabost, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji poput mučnine i povraćanja.

Iako se pri primjeni tiazida može razviti hipokalijemija, istodobna primjena irbesartana može smanjiti hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. Rizik od razvoja hipokalijemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s pojačanom diurezom, u bolesnika koji oralno uzimaju premalo elektrolita i u bolesnika koji istodobno uzimaju kortikosteroide ili adrenokortikotropne hormone (ACTH). Nasuprot tomu, zbog irbesartana u sastavu lijeka CoAprovel može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako istodobno postoji narušena funkcija bubrega i/ili srčano zatajenje i šećerna bolest. U rizičnih bolesnika preporučuje se odgovarajuća kontrola razine kalija u serumu. Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij moraju se s oprezom istodobno primjenjivati s lijekom CoAprovel (vidjeti dio 4.5).

Nema dokaza da irbesartan smanjuje ili sprječava hiponatrijemiju potaknutu diureticima. Deficit klorida je općenito blag i ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom i uzrokovati povremeno i blago povišenje razine kalcija u serumu ako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcija. Izražena hiperkalcijemija može biti znak prikrivenog hiperparatireoidizma. Potrebno je prekinuti liječenje tiazidima prije obavljanja testova funkcije paratireoidnih žlijezda.

Tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija mokraćom, što može dovesti do hipomagnezijemije.

Intestinalni angioedem:

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući lijek CoAprovel (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka CoAprovel i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne povlačenje simptoma.

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka CoAprovel (vidjeti dio 4.5).

Anti-doping test: hidroklorotiazid u sastavu lijeka može proizvesti pozitivan analitički rezultat antidoping testa.

Općenito: u bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II koji utječu na taj sustav bilo je povezano s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i rijetko s pojavom akutnog zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg drugog antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid mogu se pojaviti u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju ili nemaju alergiju ili bronhalnu astmu, no češće su u bolesnika koji ih imaju.

U primjeni tiazidskih diuretika zabilježena je egzacerbacija ili aktivacija sistemskog eritemskog lupusa.

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti prilikom primjene tiazidskih diuretika (vidjeti dio 4.8). Ako se tijekom liječenja pojavi reakcija fotoosjetljivosti, preporučuje se prekid terapije. Ako se ocijeni da je ponovna primjena diuretika neophodna, preporučuje se da se izložena područja kože zaštite od Sunca ili umjetnog UVA zračenja.

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog kuta: lijekovi koji sadrže sulfonamide ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Iako je hidroklorotiazid sulfonamid, kod njegove su primjene dosad prijavljeni samo izolirani slučajevi akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštrote vida ili boli u oku, a obično se javljaju od nekoliko sati do nekoliko tjedana nakon početka liječenja. Akutni glaukom zatvorenog kuta koji se ne liječi može prouzročiti trajan gubitak vida. Primarno liječenje je prekid primjene lijeka što je prije moguće. Ako se očni tlak i dalje ne može staviti pod kontrolu,

možda će trebati razmotriti hitno liječenje lijekovima ili kirurški zahvat. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamid ili penicilin u povijesti bolesti (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari:

CoAprovel 300 mg/25 mg filmom obložena tableta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

CoAprovel 300 mg/25 mg filmom obložena tableta sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvama epidemiološkim ispitivanjima na temelju danskog Nacionalnog registra za rak.

Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC. Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka CoAprovel i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ostali antihipertenzivni lijekovi: antihipertenzivni učinak lijeka CoAprovel može se pojačati istodobnim uzimanjem drugih antihipertenziva. Irbesartan i hidroklorotiazid (u dozama do 300 mg irbesartana/25 mg hidroklorotiazida) primjenjivani su sa sigurnošću u kombinaciji s drugim antihipertenzivima uključujući blokatore kalcijevih kanala i blokatore beta-adrenergičkih receptora. Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do hipovolemije i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije irbesartanom u monoterapiji ili u kombinaciji s tiazidskim diureticima te stoga prije toga treba korigirati hipovolemiju (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitore: podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima zabilježen je reverzibilni porast koncentracija serumskog litija i njegove toksičnosti. Za sada su slični učinci s irbesartanom zabilježeni veoma rijetko. Nadalje, tiazidi smanjuju renalni klirens litija pa uzimanje lijeka CoAprovel može povećati rizik od toksičnosti litija. Stoga se kombinacija litija i lijeka

CoAprovel ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pomna kontrola razine litija u serumu.

Lijekovi koji utječu na razinu kalija: učinak hidroklorotiazida na sniženje razine kalija umanjen je učinkom irbesartana koji šteti izlučivanje kalija. Može se, međutim, očekivati da učinak hidroklorotiazida na razinu kalija u serumu bude potenciran drugim lijekovima koji su povezani s gubitkom kalija i hipokalijemijom (primjerice, drugi diuretici koji potiču kaliurezu, laksativi, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrij). Suprotno tomu, temeljem iskustva s drugim lijekovima koji ometaju funkciju renin-angiotenzinskog sustava, istodobna primjena diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povećati razinu kalija u serumu (primjerice heparinnatrij), može uzrokovati povećanje razine kalija u serumu. Preporučuje se pratiti razinu kalija u serumu kod rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji razine kalija u serumu: pri istodobnoj primjeni lijeka CoAprovel i drugih lijekova na čije djelovanje utječu poremećaji kalija (primjerice glikozidi digitalisa, antiaritmici) preporučuje se periodičko praćenje razine kalija u serumu.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na odgovarajući način hidrirati, a bubrežnu funkciju treba kontrolirati na početku primjene istodobne terapije te periodički nakon toga.

Repaglinid: irbesartan može inhibirati prijenosnik organskih aniona 1B1 (OATP1B1). U kliničkom je ispitivanju prijavljeno da je irbesartan povećao 1,8 puta vrijednost C_{max} i 1,3 puta vrijednost AUC-a repaglinida (supstrata OATP1B1) kada se primjenjivao 1 sat prije repaglinida. U drugom ispitivanju nisu prijavljene relevantne farmakokinetičke interakcije kada su se dva lijeka primjenjivala istodobno. Stoga, možda će biti potrebna prilagodba doze antidijabetika kao što je repaglinid (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: prema rezultatima kliničkih ispitivanja hidroklorotiazid ne utječe na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu procijenjeni učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Pri istodobnoj primjeni irbesartana i digoksina, farmakokinetika digoksina nije se promijenila.

Dodatne informacije o interakcijama hidroklorotiazida: pri istodobnom liječenju, sljedeći lijekovi mogu ući u interakciju s tiazidskim diureticima:

Alkohol: može se pojaviti izraženija ortostatska hipotenzija;

Antidijabetici (oralni pripravci i inzulini): može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika (vidjeti dio 4.4);

Kolestiramin i smole kolestipola: apsorpcija hidroklorotiazida oslabljena je u prisutnosti smola anionskih izmjenjivača. CoAprovel se mora uzeti najmanje jedan sat prije ili 4 sata poslije tih lijekova;

Kortikosteroidi, ACTH: može se pojačati gubitak elektrolita, posebice hipokalijemija;

Glikozidi digitalisa: tiazidima izazvana hipokalijemija ili hipomagnezijemija potiču pojavu srčanih aritmija uzrokovanih digitalisom (vidjeti dio 4.4);

Nesteroidni protuupalni lijekovi: u nekih bolesnika primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može smanjiti diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazida;

Presorni amini (primjerice noradrenalin): učinak presornih amina može biti smanjen, ali ne dovoljno da se isključi njihova primjena;

Nedepolarizirajući relaksansi koštanih mišića (primjerice tubokurarin): hidroklorotiazid može potencirati učinak nedepolarizirajućih relaksansa koštanih mišića;

Lijekovi protiv gihta: budući da hidroklorotiazid može povišiti razinu mokraćne kiseline u serumu, može biti potrebno prilagoditi dozu lijekova za liječenje gihta. Može biti potrebno povećati dozu probenecida ili sulfipirazona. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol;

Kalcijeve soli: zbog smanjene ekskrecije, tiazidi mogu povišiti razinu kalcija u serumu. Ako se moraju propisati nadomjesti kalcija ili lijekovi koji čuvaju kalcij (primjerice terapija vitaminom D), potrebno je nadzirati razinu kalcija u serumu i sukladno tomu prilagoditi dozu kalcija;

Karbamazepin: istodobna primjena karbamazepina i hidroklorotiazida povezana je s rizikom od simptomatske hiponatrijemije. Tijekom istodobne primjene treba pratiti razine elektrolita. Ako je moguće, treba primjenjivati diuretike iz neke druge skupine;

Druge interakcije: tiazidi mogu pojačati hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida. Smanjujući gastrointestinalni motilitet i brzinu pražnjenja želuca, antikolinergične tvari (primjerice atropin, beperiden) mogu povećati bioraspoloživost tiazidskih diuretika. Tiazidi mogu povećati rizik od razvoja nuspojava uzrokovanih amantadinom. Tiazidi mogu smanjiti bubrežnu ekskreciju citotoksičnih lijekova (primjerice ciklofosfamida, metotreksata) i pojačati njihove mijelosupresivne učinke.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Antagonisti receptora angiotenzina II

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon primjene ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu bili dostatni za donošenje zaključaka; međutim manji porast rizika ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, uvesti alternativnu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako se antagonisti receptora angiotenzina II uzimaju od drugog tromjesečja trudnoće na dalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid

Iskustvo s primjenom hidroklorotiazida u trudnoći, a posebno u prvom tromjesečju, je ograničeno. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna. Hidroklorotiazid prolazi kroz placentu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida može se zaključiti da njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može ugroziti feto-placentarnu perfuziju i uzrokovati nuspojave kod fetusa i novorođenčadi poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenog plazmatskog volumena i placentalne hipoperfuzije, bez pozitivnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica osim u rijetkim slučajevima kada se ne može primijeniti nijedna druga terapija.

Budući da CoAprovel sadrži hidroklorotiazid, ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Ako se planira trudnoća, potrebno je unaprijed prijeći na prikladnu alternativnu terapiju.

Dojenje

Antagonisti receptora angiotenzina II

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka CoAprovel tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s bolje ustanovljenim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuje li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Raspoloživi farmakodinamički/toksikološki podaci za štakore pokazuju da se irbesartan i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za pojedinosti vidjeti dio 5.3).

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčinom mlijeku u manjim količinama. Tiazidi u visokim dozama koje uzrokuju intenzivnu diurezu mogu inhibirati proizvodnju mlijeka. Ne preporučuje se upotreba lijeka CoAprovel tijekom dojenja. Ako se CoAprovel primjenjuje tijekom dojenja, njegove doze trebaju biti što je moguće niže.

Plodnost

Irbesartan nije utjecao na plodnost liječenih štakora ili njihovog potomstva sve do onih doza koje izazivaju prve znakove toksičnosti u roditelja (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, CoAprovel ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom liječenja hipertenzije mogu povremeno pojaviti omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

Irbesartan/hidroklorotiazid u kombinaciji

Od 898 hipertenzivnih bolesnika koji su primali različite doze irbesartana/hidroklorotiazida (raspon: od 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) u placebom kontroliranim ispitivanjima, u 29,5% bolesnika zabilježene su nuspojave. Najčešće prijavljene nuspojave bile su omaglica (5,6%), umor (4,9%), mučnina/povraćanje (1,8%) i abnormalno mokrenje (1,4%). Također, u kliničkim ispitivanjima često je zabilježeno povećanje koncentracije dušika iz ureje u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN; 2,3%), kreatin kinaze (1,7%) i kreatinina (1,1%).

U tablici 1. prikazane su nuspojave prikupljene spontanom prijavljivanjem te u placebom kontroliranim ispitivanjima.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave prikupljene u placebom kontroliranim ispitivanjima i spontanom prijavljivanjem		
<i>Pretrage:</i>	Često:	porast koncentracije dušika iz ureje u krvi (BUN), kreatinina i kreatinin kinaze
	Manje često:	smanjenje koncentracije kalija i natrija u serumu
<i>Srčani poremećaji:</i>	Manje često:	sinkopa, hipotenzija, tahikardija, edem
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	Često:	omaglica
	Manje često:	ortostatska omaglica
	Nepoznato:	glavobolja
<i>Poremećaji uha i labirinta:</i>	Nepoznato:	tinitus
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja:</i>	Nepoznato:	kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	Često:	mučnina/povraćanje
	Manje često:	proljevi
	Nepoznato:	dispepsija, disgeuzija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	Često:	abnormalnosti mokrenja
	Nepoznato:	oslabljena bubrežna funkcija uključujući izolirane slučajeve bubrežnog zatajenja kod rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	Manje često:	oticanje ekstremiteta
	Nepoznato:	artralgija, mialgija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	Nepoznato:	hiperkalijemija
<i>Krvožilni poremećaji:</i>	Manje često:	crvenilo praćeno osjećajem vrućine
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	Često:	umor
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	Nepoznato:	reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	Manje često:	žutica
	Nepoznato:	hepatitis, abnormalna funkcija jetre
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:</i>	Manje često:	seksualna disfunkcija, promjene libida

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama lijeka: uz navedene nuspojave kombiniranog lijeka, moguće nuspojave lijeka CoAprovel mogu biti i one prethodno prijavljene za pojedinačne komponente lijeka. Tablice 2. i 3. prikazuju nuspojave prijavljene za pojedinačne komponente lijeka CoAprovel.

Tablica 2. Nuspojave prijavljene pri primjeni samo irbesartana		
<i>Poremećaji krvi i limfnog</i>	Nepoznato:	anemija, trombocitopenija

<i>sustava:</i>		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	Manje često:	bol u prsištu
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	Nepoznato:	anafilaktička reakcija uključujući anafilaktički šok
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	Nepoznato:	hipoglikemija
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	Rijetko:	intestinalni angioedem

Tablica 3. Nuspojave prijavljene pri primjeni samo **hidroklorotiazida**

<i>Pretrage:</i>	Nepoznato:	poremećaj ravnoteže elektrolita (uključujući hipokalijemiju i hiponatrijemiju, vidjeti dio 4.4), hiperuricemija, glikozurija, hiperglikemija, porast koncentracije kolesterola i triglicerida
<i>Srčani poremećaji:</i>	Nepoznato:	srčane aritmije
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>	Nepoznato:	aplastična anemija, depresija koštane srži, neutropenija/agranulocitoza, hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	Nepoznato:	vertoglavica, parestezija, ošamućenost, nemir
<i>Poremećaji oka:</i>	Nepoznato:	prolazno zamagljeni vid, ksantopsija, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:</i>	Vrlo rijetko:	akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)
	Nepoznato:	respiratorni distress (uključujući pneumonitis i plućni edem)
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	Nepoznato:	pankreatitis, anoreksija, proljev, konstipacija, iritacija želuca, sijaloadenitis, gubitak apetita
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:</i>	Nepoznato:	intersticijski nefritis, bubrežna disfunkcija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	Nepoznato:	anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza, nekrotizirajući angitis (vaskulitis, kožni vaskulitis), kožne reakcije slične eritemskom lupusu, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa, reakcije fotoosjetljivosti, osip, urtikarija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	Nepoznato:	slabost, mišićni spazam
<i>Krvožilni poremećaji:</i>	Nepoznato:	posturalna hipotenzija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	Nepoznato:	vrućica
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	Nepoznato:	žutica (intrahepatička kolestatska žutica)
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	Nepoznato:	depresija, poremećaji spavanja
<i>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	Nepoznato:	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Nuspojave hidroklorotiazida ovisne o dozi (poglavito poremećaj elektrolita) mogu postati izraženije prilikom titiranja doze hidroklorotiazida.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom CoAprovel. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu koje je prošlo od uzimanja lijeka i o težini simptoma. Preporučene mjere uključuju poticanje povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Često je potrebno mjeriti razinu elektrolita i kreatinina u serumu. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika je potrebno položiti u ležeći položaj i brzo mu dati nadomjeske za natrij i volumen.

Najčešće očekivane manifestacije predoziranja irbesartanom su hipotenzija i tahikardija; također se može pojaviti bradikardija.

Predoziranje hidroklorotiazidom povezano je s manjkom elektrolita (hipokalijemija, hipokloremija, hiponatrijemija) i dehidracijom zbog prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalijemija može izazvati spazam mišića i/ili pojačati srčane aritmije koje se mogu pojaviti uz istodobnu primjenu glikozida digitalisa ili nekih antiaritmika.

Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom. Nije utvrđeno u kojoj se mjeri hidroklorotiazid uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, kombinacije
ATK oznaka: C09DA04.

Mehanizam djelovanja

CoAprovel je kombinacija irbesartana, antagonista receptora angiotenzina II, i hidroklorotiazida, tiazidskog diuretika. Kombinacija ovih sastojaka ima povećani antihipertenzivni učinak te izrazitije smanjuje krvni tlak nego svaka komponenta zasebno.

Irbesartan je snažan, oralno djelotvoran, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (podtip AT₁). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT₁ receptorom, bez obzira na izvor ili način sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) dovodi do povećanja razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanja koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama, u bolesnika bez rizika od poremećaja ravnoteže elektrolita, irbesartan u monoterapiji ne utječe značajno na razinu serumskog kalija (vidjeti dio 4.4 i 4.5). Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji generira angiotenzin II, te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Nije potpuno poznat mehanizam antihipertenzivnog djelovanja tiazidskih diuretika. Tiazidi djeluju na mehanizam reapsorpcije elektrolita u bubrežnim tubulima, izravno pojačavajući izlučivanje natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidro klorotiazida smanjuje volumen plazme, pojačava aktivnost renina u plazmi, pojačava sekreciju aldosterona, s posljedičnim pojačanim gubitkom kalija i bikarbonata mokraćom te sniženjem koncentracije kalija

u serumu. Pretpostavka je da istodobna primjena irbesartana, blokadom sustava renin-angiotenzin-aldosteron, utječe na sprječavanje gubitka kalija povezanog s primjenom tih diuretika. S hidroklorotiazidom početak diureze nastupa nakon 2 sata, vršni učinak postiže se nakon 4 sata, dok djelovanje traje 6 – 12 sati.

Kombinacija hidroklorotiazida i irbesartana dodatno smanjuje krvni tlak, ovisno o dozi, u njihovom terapijskom rasponu doza. Dodatak 12,5 mg hidroklorotiazida dozi od 300 mg irbesartana jedanput na dan bolesnicima koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 300 mg irbesartana u monoterapiji doveo je do daljnjeg smanjenja dijastoličkog krvnog tlaka (u usporedbi s placebo) za 6,1 mm Hg u vrijeme najniže koncentracije u krvi (24 sata nakon uzimanja doze). Kombinacija 300 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida dovela je do sveukupnog sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka korigiranog za placebo za 13,6/11,5 mm Hg.

Ograničeni klinički podaci (7 od 22 bolesnika) upućuju na mogućnost da se bolesnicima čiji krvni tlak nije kontroliran kombinacijom doze od 300 mg/12,5 mg tlak može kontrolirati povećanjem doze do 300 mg/25 mg. U tih je bolesnika pojačan učinak na snižavanje krvnog tlaka zabilježen za sistolički i za dijastolički krvni tlak (13,3 odnosno 8,3 mm Hg).

U bolesnika s blagom do srednje teškom hipertenzijom doza od 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida jedanput na dan dovela je do srednje vrijednosti sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka za 12,9/6,9 mm Hg (prilagođeno za placebo) u vrijeme najniže koncentracije u krvi (24 sata nakon uzimanja doze). Vrhunac djelovanja nastupa nakon 3 – 6 sati. Na osnovi ambulantnih mjerenja krvnog tlaka utvrđeno je da kombinacija od 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida jednom na dan uzrokuje konzistentno smanjenje krvnog tlaka u periodu od 24 sata, uz srednje vrijednosti 24-satnih smanjenja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka korigiranog za placebo od 15,8/10,0 mm Hg. Na osnovi ambulantnih mjerenja krvnog tlaka učinci najniže i najviše koncentracije pri primjeni lijeka CoAprovel 150 mg/12,5 mg iznosili su 100%. Učinci najniže i najviše koncentracije na sniženje krvnog tlaka nakon primjene lijeka CoAprovel 150 mg/12,5 mg odnosno CoAprovel 300 mg/12,5 mg, prema mjerenjima manžetom za vrijeme kontrolnog pregleda, iznosili su 68% odnosno 76%. Ti su učinci zabilježeni tijekom 24 sata bez prekomjernog sniženja krvnog tlaka pri vršnoj koncentraciji i sukladni su sa sigurnim i učinkovitim sniženjem krvnog tlaka u intervalu jednokratne dnevne primjene.

Bolesnicima čiji se tlak ne može učinkovito kontrolirati samo sa 25 mg hidroklorotiazida, dodatak irbesartana omogućuje dodatno smanjenje sistoličkog/dijastoličkog tlaka korigirano za placebo za prosječno 11,1/7,2 mm Hg.

Učinak irbesartana u kombinaciji s hidroklorotiazidom na sniženje krvnog tlaka vidljiv je nakon prve doze, značajno prisutan tijekom 1 – 2 tjedna, a maksimalan učinak nastupa nakon 6 – 8 tjedana. U dugoročnim ispitivanjima praćenja, učinak kombinacije irbesartan/hidroklorotiazid održao se kroz više od godinu dana. Iako nisu provedena posebna ispitivanja s lijekom CoAprovel, ni s irbesartanom niti s hidroklorotiazidom nije primijećen povratak hipertenzije (tzv. *rebound* hipertenzija).

Nije proučavan učinak kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida na morbiditet i mortalitet. Epidemiološka su ispitivanja pokazala da dugoročno liječenje hidroklorotiazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Ne postoji razlika u terapijskom odgovoru bolesnika na CoAprovel s obzirom na dob ili spol. Kao što je to slučaj i s drugim lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin, osobe crne rase koje boluju od hipertenzije imaju znatno slabiji odgovor na monoterapiju irbesartanom. Kad se irbesartan primijeni zajedno s malom dozom hidroklorotiazida (primjerice 12,5 mg na dan), antihipertenzivni učinak u bolesnika crne rase približava se učinku kod drugih rasa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka CoAprovel kao inicijalne terapije za tešku hipertenziju (dijastolički tlak u sjedećem položaju ≥ 110 mmHg) ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom, u trajanju od 8 tjedana, s paralelnom skupinom. Randomizirano je ukupno 697 bolesnika, u omjeru 2:1, u skupinu koja je primala kombinaciju irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg ili u skupinu koja je primala irbesartan 150 mg. Nakon jednog tjedna doze su sustavno forsirano titrirane (prije procjene odgovora na nisku dozu) na irbesartan/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg odnosno irbesartan 300 mg.

Ispitivanje je uključivalo 58% muškaraca. Srednja dob bolesnika bila je 52,5 godina; 13% ispitanika bilo je u dobi od 65 godina ili više, a samo 2% u dobi od 75 godina ili više. Od šećerne bolesti bolovalo je 12% bolesnika, 34% ih je imalo hiperlipidemiju, a najčešće kardiovaskularno stanje bila je stabilna angina pectoris i to u 3,5% sudionika.

Primarni cilj ispitivanja bio je usporediti omjer bolesnika čiji je dijastolički krvni tlak u sjedećem položaju bio kontroliran (< 90 mmHg) u 5. tjednu liječenja. Pri najnižoj koncentraciji lijeka u krvi, 47,2% bolesnika koji su primali kombinaciju irbesartan/hidroklorotiazid postiglo je dijastolički tlak < 90 mmHg, u usporedbi s 33,2% bolesnika koji su primali irbesartan ($p < 0,0005$). Srednja vrijednost krvnog tlaka na početku ispitivanja bila je približno 172/113 mmHg u svakoj skupini, a smanjivanje sistoličkog/dijastoličkog tlaka u sjedećem položaju u pet tjedana iznosilo je 30,8/24,0 mmHg za irbesartan/hidroklorotiazid te 21,1/19,3 mmHg za irbesartan ($p < 0,0001$).

Vrste i incidencije nuspojava prijavljenih za bolesnike liječene kombinacijom bile su slične profilu nuspojava u bolesnika na monoterapiji. Tijekom osmotjednog liječenja nije bilo prijavljenih slučajeva sinkope niti u jednoj od skupina. U skupini podvrgnutoj kombiniranoj terapiji bilo je 0,6% bolesnika s hipotenzijom i 2,8% bolesnika s omaglicom kao nuspojavama, dok je taj postotak u skupini na monoterapiji iznosio 0% za hipotenziju i 3,1% za omaglicu.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET [engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] i VA NEPHRON-D [engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Nemelanomski rak kože:

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedno ispitivanje uključilo je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23 – 1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68 – 4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Drugo ispitivanje pokazalo je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7 – 2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0 – 4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7 – 10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Istodobna primjena hidroklorotiazida i irbesartana ne utječe na farmakokinetiku bilo kojeg od njih.

Apsorpcija

Irbesartan i hidroklorotiazid su oralno aktivne tvari i ne zahtijevaju biotransformaciju da bi bile djelotvorne. Nakon peroralne primjene lijeka CoAprovel apsolutna oralna bioraspoloživost je 60 – 80% za irbesartan, odnosno 50 – 80% za hidroklorotiazid. Hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka CoAprovel. Vršnu koncentraciju u plazmi nakon peroralne primjene irbesartan postiže za 1,5 – 2 sata, a hidroklorotiazid za 1 – 2,5 sata.

Distribucija

Oko 96% irbesartana veže se za proteine u plazmi, sa zanemarivim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije irbesartana je 53 – 93 litre. Za proteine u plazmi veže se 68% hidroklorotiazida, a njegov prividni volumen distribucije iznosi 0,83 – 1,14 l/kg.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika irbesartana je linearna i proporcionalna dozi u rasponu doza od 10 do 600 mg. Manje nego proporcionalan porast oralne apsorpcije uočen je pri dozama većima od 600 mg; mehanizam tog porasta nije poznat. Sveukupni tjelesni klirens iznosi 157 – 176, a bubrežni 3 – 3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11 – 15 sati. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničena akumulacija irbesartana ($< 20\%$) zabilježena je u plazmi nakon primjene ponovljenih doza jedanput na dan. U jednom su ispitivanju zabilježene nešto više koncentracije irbesartana u plazmi u bolesnika s hipertenzijom. Nije, međutim, bilo razlika glede poluvijeka i akumulacije irbesartana. Nije potrebna prilagodba doziranja u žena. Vrijednosti AUC i C_{max} irbesartana također su bile nešto veće u starijih (≥ 65 godina) nego u mlađih bolesnika (18 do 40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. U starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu. Srednja vrijednost poluvijeka hidroklorotiazida u plazmi je u rasponu od 5 do 15 sati.

Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene ^{14}C irbesartana, 80 – 85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). Ispitivanja *in vitro* upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450; izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili intravenske primjene ^{14}C irbesartana oko 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana. Hidroklorotiazid se ne metabolizira, ali se brzo eliminira iz organizma putem bubrega. Najmanje 61% peroralno primijenjene doze eliminira se nepromijenjeno unutar 24 sata. Hidroklorotiazid prolazi placentalnu, ali ne i krvno-moždanu barijeru te se izlučuje u majčino mlijeko.

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom. U bolesnika čiji je klirens kreatinina $< 20 \text{ ml/min}$, zabilježeno je da se poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida povisi na 21 sat.

Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s teško oštećenom funkcijom jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Irbesartan/hidroklorotiazid

Rezultati dobiveni u ispitivanjima na štakorima i makaki majmunima koja su trajala do 6 mjeseci pokazali su da primjena kombinacije nije povećala nijednu od prijavljenih toksičnosti pojedinih komponenti, niti je izazvala bilo kakvu novu toksičnost. Osim toga, nisu uočeni toksikološki sinergistički učinci.

Nema dokaza o mutagenom ili klastogenom učinku kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida. U ispitivanjima na životinjama nije procijenjen karcinogeni potencijal kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida.

Učinci kombinacije irbesartana i hidroklorotiazida na plodnost nisu procijenjeni u ispitivanjima na životinjama. Nisu uočeni teratogeni učinci na štakorima kojima je davana kombinacija irbesartana i hidroklorotiazida u dozama koje su bile toksične za majku.

Irbesartan

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, visoke doze irbesartana uzrokovale su smanjenje vrijednosti eritrocita. Pri vrlo visokim dozama, degenerativne promjene na bubrežima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) izazvane su u štakora i makaki majmuna, što se smatra sekundarnim učinkom uz hipotenzivne učinke irbesartana koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazvao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica. Smatra se da je ovaj nalaz uzrokovan farmakološkim djelovanjem irbesartana od male kliničke važnosti.

Nije bilo dokaza mutagenosti, klastogenosti ili karcinogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u ispitivanjima na mužjacima i ženkama štakora. Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežne nakapnice, hidroureter ili potkožni edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Abortus ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su izazvale značajnu toksičnost za majku, uključujući smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ili kunića. Ispitivanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Hidroklorotiazid

U nekim eksperimentalnim modelima primijećeni su dvosmisleni dokazi o genotoksičnom i karcinogenom učinku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
škrob, prethodno geliran
silicijev dioksid
magnezijev stearat
željezov oksid, crveni i žuti

Film ovojnica:

laktoza hidrat
hipromeloza
titanijski dioksid
makrogol 3350
željezov oksid, crveni i crni
karnauba vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija s 14 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 28 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 30 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 56 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 84 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 90 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 98 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 56 x 1 filmom obložena tableta u perforiranom PVC/PVDC/aluminij blisterima djeljivima na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. listopada 1998.
Datum posljednje obnove: 1. listopada 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA**

1. NAZIV LIJEKA

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
56 tableta
56x1 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

14 - 28 - 56 - 98 tableta:

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

56 x 1 tableta

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA**

1. NAZIV LIJEKA

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
56 tableta
56x1 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

14 - 28 - 56 - 98 tableta:

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

56 x 1 tableta

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA**

1. NAZIV LIJEKA

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
30 tableta
56 tableta
56x1 tableta
84 tableta
90 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tableta:

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

30 - 56 x 1 - 90 tableta

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA**

1. NAZIV LIJEKA

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
30 tableta
56 tableta
56x1 tableta
84 tableta
90 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tableta:

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

30 - 56 x 1 - 90 tableta

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA**

1. NAZIV LIJEKA

CoAprovel 300 mg/25 mg filmom obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg irbesartana i 25 mg hidroklorotiazida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
30 tableta
56 tableta
56x1 tableta
84 tableta
90 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CoAprovel 300 mg/25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

CoAprovel 300 mg/25 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tableta:

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

30 - 56 x 1 - 90 tableta

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika
CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CoAprovel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CoAprovel
3. Kako uzimati CoAprovel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CoAprovel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CoAprovel i za što se koristi

CoAprovel je kombinacija dvije djelatne tvari, irbesartana i hidroklorotiazida.

Irbesartan pripada skupini lijekova koji se zovu antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koju stvara tijelo i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Irbesartan sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore, uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka.

Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova (nazvanoj tiazidski diuretici) koji povećavaju izlučivanje mokraće i tako snižavaju krvni tlak.

Dvije djelatne tvari lijeka CoAprovel zajedno snažnije djeluju na sniženje krvnog tlaka nego kad se daju pojedinačno.

CoAprovel se primjenjuje za liječenje visokog krvnog tlaka kad liječenje samo irbesartanom ili samo hidroklorotiazidom ne osigurava odgovarajuću kontrolu krvnog tlaka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CoAprovel

Nemojte uzimati CoAprovel

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **alergični** na hidroklorotiazid ili neki drugi lijek koji je derivat sulfonamida
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (preporučuje se također izbjegavati CoAprovel i u ranoj trudnoći – pogledajte dio o trudnoći)
- ako imate **teških problema s jetrom ili bubrezima**
- ako imate **poteškoća sa stvaranjem urina**
- ako liječnik utvrdi da imate **stalno povišenu razinu kalcija ili nisku razinu kalija u krvi**
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svome liječniku prije nego uzmete CoAprovel i **ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas:**

- ako **značajno povraćate ili imate jaki proljev**
- ako imate **problema s bubrezima** ili ste imali **transplantaciju bubrega**
- ako imate **srčanih problema**

- ako imate **problema s jetrom**
- ako bolujete od **šećerne bolesti**
- ako Vam **razina šećera u krvi postane niska** (simptomi mogu uključivati znojenje, slabost, glad, omaglicu, drhtanje, glavobolju, navale crvenila ili bljedilo, utrnulost, ubrzano lupanje srca), posebno ako se liječite od šećerne bolesti.
- ako bolujete od **eritemskog lupusa** (poznat i kao lupus ili SLE)
- ako bolujete od **primarnog aldosteronizma** (stanje povezano s visokom proizvodnjom hormona aldosterona, koji uzrokuje zadržavanje natrija u tijelu i, posljedično, povećanje krvnog tlaka)
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren.
- ako ste imali rak kože ili ako Vam se pojavi neočekivana lezija (promjena) na koži tijekom liječenja. Liječenje hidroklorotiazidom, naročito dugotrajna primjena uz visoke doze, može povećati rizik od nekih vrsta raka kože ili usana (nemelanomski rak kože). Zaštitite svoju kožu od izlaganja suncu i UV zrakama za vrijeme uzimanja lijeka CoAprovel.
- ako ste u prošlosti imali probleme s disanjem ili plućima (uključujući upalu ili tekućinu u plućima) nakon unosa hidroklorotiazida. Ako osjetite bilo kakav težak nedostatak zraka ili otežano disanje nakon uzimanja lijeka CoAprovel, odmah potražite liječničku pomoć.

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka CoAprovel, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati CoAprovel bez savjetovanja s liječnikom.

Pogledajte također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati CoAprovel”.

Ako ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate o tome obavijestiti svog liječnika. CoAprovel se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći, a ne smije se uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu primjenjujete li ga u tom razdoblju (pogledajte dio o trudnoći).

Svog liječnika također trebate obavijestiti:

- ako ste na **dijeti s malim unosom soli**
- ako imate simptome kao što su **neuobičajena žeđ, suha usta, opća slabost, omamljenost, grčevi ili bol u mišićima, mučnina, povraćanje ili neuobičajeno brzi otkucaji srca** jer oni mogu upućivati na pretjerani učinak hidroklorotiazida (sastojak lijeka CoAprovel)
- ako iskusite povećanu **osjetljivost kože na sunce** s pojavom simptoma sunčanih opekлина (kao što su crvenilo kože, svrbež, oticanje, nastanak mjehurića), a pojavljuju se brže nego što je normalno
- ako **trebate ići na operaciju** (kirurški zahvat) ili trebate **primiti anestetičke**
- ako tijekom uzimanja lijeka CoAprovel primijetite **slabljenje vida ili bol u jednom ili oba oka**. To mogu biti simptomi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili povećanja tlaka u oku (glaukom), a mogu nastupiti u roku od nekoliko sati do tjedan dana nakon uzimanja lijeka CoAprovel. Ako se ne liječi, to može dovesti do trajnog gubitka vida. Ako ste ranije imali alergiju na penicilin ili sulfonamid, možete biti u većem riziku od razvoja ove komplikacije. Prestanite uzimati CoAprovel i zatražite hitnu liječničku pomoć.

Hidroklorotiazid iz ovog lijeka može dati pozitivne rezultate anti-doping testa.

Djeca i adolescenti

CoAprovel se ne smije davati djeci i adolescentima (mlađima od 18 godina).

Drugi lijekovi i CoAprovel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Diuretičke tvari, kao što je hidroklorotiazid iz lijeka CoAprovel, mogu imati učinke na druge lijekove. Pripravci koji sadrže litij ne smiju se uzimati s lijekom CoAprovel bez pomnog liječničkog nadzora.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (pogledajte također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati CoAprovel” i „Upozorenja i mjere opreza”).

Možda ćete trebati provesti pretrage krvi ako uzimate:

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji štede kalij ili druge diuretike (tablete za mokrenje)
- neke laksative
- lijekove za liječenje gihta
- terapijske nadomjeske vitamina D
- lijekove za kontrolu srčanog ritma
- lijekove za šećernu bolest (oralni pripravci kao repaglinid ili inzulin)
- karbamazepin (lijek za liječenje epilepsije)

Također je važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate druge lijekove za sniženje krvnog tlaka, steroide, lijekove za liječenje raka, lijekove protiv bolova, lijekove za liječenje artritisa ili kolestiramin i smole kolestipola za snižavanje razine kolesterola u krvi.

CoAprovel s hranom i pićem

CoAprovel se može uzeti s hranom ili bez nje.

Ako pijete alkohol za vrijeme terapije ovim lijekom, zbog hidroklorotiazida u lijeku CoAprovel možete imati pojačan osjećaj omaglice prilikom ustajanja, posebno kod ustajanja iz sjedećeg položaja.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Ako mislite da ste trudni (ili da biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete koristiti CoAprovel prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka CoAprovel. CoAprovel se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu uzimate li ga nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite o tome svog liječnika. CoAprovel se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Upravljanje vozilima i strojevima

CoAprovel ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

CoAprovel sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

CoAprovel sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati CoAprovel

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje

Uobičajena doza lijeka CoAprovel je jedna ili dvije tablete na dan. Liječnik će Vam obično propisati CoAprovel ako Vam dosadašnje liječenje povišenog krvnog tlaka nije osiguralo odgovarajući učinak. Liječnik će Vas uputiti kako prijeći s prethodnog liječenja na CoAprovel.

Način primjene

CoAprovel je namijenjen za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. s jednom čašom vode). CoAprovel se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da kontinuirano uzimate CoAprovel sve dok Vam liječnik ne odredi drugačije.

Do maksimalnog učinka na sniženje krvnog tlaka trebalo bi doći 6 – 8 tjedana nakon početka liječenja.

Ako uzmete više lijeka CoAprovel nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svome liječniku.

Djeca ne smiju uzimati CoAprovel

CoAprovel ne smiju uzimati djeca mlađa od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svome liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti CoAprovel

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, samo uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usana i/ili jezika kod bolesnika koji su uzimali irbesartan.

Ako dobijete neki od tih simptoma ili ako imate nedostatak zraka, prestanite uzimati CoAprovel i odmah se obratite svome liječniku.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima kod bolesnika liječenih lijekom CoAprovel:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- mučnina/povraćanje
- poremećaj mokrenja
- umor
- omaglica (uključujući onu koja se javlja nakon dizanja iz ležećeg ili sjedećeg položaja)
- krvnim pretragama dokazane povišene vrijednosti enzima koji određuje funkciju srca i mišića (kreatin kinaza) ili povišene razine tvari u krvi koje su pokazatelj funkcije bubrega (dušik iz ureje u krvi, kreatinin)

Ako Vam neka od navedenih nuspojava uzrokuje tegobe, obratite se svome liječniku.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- proljev
- nizak krvni tlak
- nesvjestica
- ubrzani otkucaji srca
- crvenilo praćeno osjećajem vrućine
- oticanje
- seksualna disfunkcija (problemi sa seksualnom izvedbom)
- krvne pretrage mogu pokazati smanjene vrijednosti kalija i natrija u krvi

Ako Vam neka od navedenih nuspojava uzrokuje tegobe, obratite se svome liječniku.

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka CoAprovel na tržište

Neke su nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka CoAprovel na tržište. Nuspojave čija učestalost nije poznata: glavobolja, zvonjenje u ušima, kašalj, poremećaji okusa, probavne tegobe, bol u zglobovima i mišićima, abnormalna funkcija jetre, oslabljena funkcija bubrega, povišena razina kalija u krvi te alergijske reakcije kao što su osip, koprivnjača, oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla. Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žućkasta boja kože i/ili bjeloočnica).

Kao i kod bilo koje kombinacije dviju djelatnih tvari, ne mogu se isključiti nuspojave povezane s jednom od djelatnih tvari.

Nuspojave prijavljene kod uzimanja samo irbesartana

Uz gore navedene nuspojave zabilježene su i bol u prsnom košu, teške alergijske reakcije (anafilaktički šok), smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija – simptomi mogu uključivati umor, glavobolje, nedostatak zraka tijekom vježbanja, omaglicu i blijedi izgled), smanjenje broja krvnih pločica (krvna stanica nužna za zgrušavanje krvi) i niske razine šećera u krvi.

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): intestinalni angioedem: oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

Nuspojave prijavljene kod uzimanja samo hidroklorotiazida

Gubitak apetita; nadraženost želuca; grčevi u želucu; zatvor; žutica (žućkasta boja kože i/ili bjeloočnica); upala gušterače koju karakterizira jaka bol u gornjem dijelu trbuha, često s mučninom i povraćanjem; poremećaji spavanja; depresija; zamagljeni vid; smanjenje broja bijelih krvnih stanica, što može rezultirati čestim infekcijama i vrućicom; smanjenje broja trombocita (krvne stanice neophodne za zgrušavanje krvi); smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija), praćeno umorom, glavoboljom, nedostatkom zraka prilikom vježbanja, omaglicom i blijedim izgledom; bolest bubrega; problemi s plućima, uključujući upalu pluća i nakupljanje tekućine u plućima; povećana osjetljivost kože na sunce; upala krvnih žila; kožna bolest koju karakterizira ljuštenje kože po cijelom tijelu; kožni eritemski lupus, koji se očituje kao osip koji se javlja na licu, vratu i vlasištu; alergijske reakcije; slabost i grčenje mišića; promjene brzine otkucaja srca; pad krvnog tlaka nakon promjene položaja tijela; oticanje žlijezda slinovnica; visoka vrijednost šećera u krvi; šećer u mokraći, povećanje nekih vrsta masnoća u krvi; visoke koncentracije mokraćne kiseline u krvi, što može dovesti do gihta.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba): akutni respiratorni distres (znakovi uključuju težak nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): rak kože i usana (nemelanomski rak kože), oslabljen vid ili bol u očima zbog visokog tlaka (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutnog glaukoma zatvorenog kuta).

Poznato je da se nuspojave povezane s uzimanjem hidroklorotiazida mogu povećati kad se poveća doza hidroklorotiazida.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CoAprovel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CoAprovel sadrži

- Djelatne tvari su irbesartan i hidroklorotiazid. Jedna CoAprovel 150 mg/12,5 mg tableta sadrži 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, magnezijev stearat, koloidni hidratizirani silicijev dioksid, prethodno geliran kukuruzni škrob, crveni i žuti željezov oksid (E172). Pogledajte dio 2., „CoAprovel sadrži laktozu”.

Kako CoAprovel izgleda i sadržaj pakiranja

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete su bikonveksne, ovalne tablete boje breskve s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2775 na drugoj strani.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete dostupne su u blister pakiranjima od 14, 28, 56 ili 98 tableta. Dostupni su i perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze sa 56 x 1 tabletom za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač:

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800.536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika
CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CoAprovel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CoAprovel
3. Kako uzimati CoAprovel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CoAprovel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CoAprovel i za što se koristi

CoAprovel je kombinacija dvije djelatne tvari, irbesartana i hidroklorotiazida.

Irbesartan pripada skupini lijekova koji se zovu antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koju stvara tijelo i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Irbesartan sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore, uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka.

Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova (nazvanoj tiazidski diuretici) koji povećavaju izlučivanje mokraće i tako snižavaju krvni tlak.

Dvije djelatne tvari lijeka CoAprovel zajedno snažnije djeluju na sniženje krvnog tlaka nego kad se daju pojedinačno.

CoAprovel se primjenjuje za liječenje visokog krvnog tlaka kad liječenje samo irbesartanom ili samo hidroklorotiazidom ne osigurava odgovarajuću kontrolu krvnog tlaka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CoAprovel

Nemojte uzimati CoAprovel

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **alergični** na hidroklorotiazid ili neki drugi lijek koji je derivat sulfonamida
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (preporučuje se također izbjegavati CoAprovel i u ranoj trudnoći - pogledajte dio o trudnoći)
- ako imate **teških problema s jetrom ili bubrezima**
- ako imate **poteškoća sa stvaranjem urina**
- ako liječnik utvrdi da imate **stalno povišenu razinu kalcija ili nisku razinu kalija u krvi**
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svome liječniku prije nego uzmete CoAprovel i **ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas:**

- ako **značajno povraćate ili imate jaki proljev**

- ako imate **problema s bubrezima** ili ste imali **transplantaciju bubrega**
- ako imate **srčanih problema**
- ako imate **problema s jetrom**
- ako bolujete od **šećerne bolesti**
- ako Vam **razina šećera u krvi postane niska** (simptomi mogu uključivati znojenje, slabost, glad, omaglicu, drhtanje, glavobolju, navale crvenila ili bljedilo, utrnulost, ubrzano lupanje srca), posebno ako se liječite od šećerne bolesti.
- ako bolujete od **eritemskog lupusa** (poznat i kao lupus ili SLE)
- ako bolujete od **primarnog aldosteronizma** (stanje povezano s visokom proizvodnjom hormona aldosterona, koji uzrokuje zadržavanje natrija u tijelu i, posljedično, povećanje krvnog tlaka)
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren.
- ako ste imali rak kože ili ako Vam se pojavi neočekivana lezija (promjena) na koži tijekom liječenja. Liječenje hidroklorotiazidom, naročito dugotrajna primjena uz visoke doze, može povećati rizik od nekih vrsta raka kože ili usana (nemelanomski rak kože). Zaštitite svoju kožu od izlaganja suncu i UV zrakama za vrijeme uzimanja lijeka CoAprovel
- ako ste u prošlosti imali probleme s disanjem ili plućima (uključujući upalu ili tekućinu u plućima) nakon unosa hidroklorotiazida. Ako osjetite bilo kakav težak nedostatak zraka ili otežano disanje nakon uzimanja lijeka CoAprovel, odmah potražite liječničku pomoć.

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka CoAprovel, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati CoAprovel bez savjetovanja s liječnikom.

Pogledajte također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati CoAprovel”.

Ako ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate o tome obavijestiti svog liječnika. CoAprovel se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći, a ne smije se uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu primjenjujete li ga u tom razdoblju (pogledajte dio o trudnoći).

Svog liječnika također trebate obavijestiti:

- ako ste na **dijeti s malim unosom soli**
- ako imate simptome kao što su **neuobičajena žeđ, suha usta, opća slabost, omamljenost, grčevi ili bol u mišićima, mučnina, povraćanje ili neuobičajeno brzi otkucaji srca** jer oni mogu upućivati na pretjerani učinak hidroklorotiazida (sastojak lijeka CoAprovel)
- ako iskusite povećanu **osjetljivost kože na sunce** s pojavom simptoma sunčanih opekline (kao što su crvenilo kože, svrbež, oticanje, nastanak mjehurića), a pojavljuju se brže nego što je normalno
- ako **trebate ići na operaciju** (kirurški zahvat) ili trebate **primiti anestezije**
- ako tijekom uzimanja lijeka CoAprovel primijetite **slabljenje vida ili bol u jednom ili oba oka**. To mogu biti simptomi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili povećanja tlaka u oku (glaukom), a mogu nastupiti u roku od nekoliko sati do tjedan dana nakon uzimanja lijeka CoAprovel. Ako se ne liječi, to može dovesti do trajnog gubitka vida. Ako ste ranije imali alergiju na penicilin ili sulfonamid, možete biti u većem riziku od razvoja ove komplikacije. Prestanite uzimati CoAprovel i zatražite hitnu liječničku pomoć.

Hidroklorotiazid iz ovog lijeka može dati pozitivne rezultate anti-doping testa.

Djeca i adolescenti

CoAprovel se ne smije davati djeci i adolescentima (mlađima od 18 godina).

Drugi lijekovi i CoAprovel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Diuretičke tvari, kao što je hidroklorotiazid iz lijeka CoAprovel, mogu imati učinke na druge lijekove. Pripravci koji sadrže litij ne smiju se uzimati s lijekom CoAprovel bez pomnog liječničkog nadzora.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (pogledajte također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati CoAprovel” i „Upozorenja i mjere opreza”).

Možda ćete trebati provesti pretrage krvi ako uzimate:

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji štede kalij ili druge diuretike (tablete za mokrenje)
- neke laksative
- lijekove za liječenje gihta
- terapijske nadomjeske vitamina D
- lijekove za kontrolu srčanog ritma
- lijekove za šećernu bolest (oralni pripravci kao repaglinid ili inzulin)
- karbamazepin (liječak za liječenje epilepsije)

Također je važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate druge lijekove za sniženje krvnog tlaka, steroide, lijekove za liječenje raka, lijekove protiv bolova, lijekove za liječenje artritisa ili kolestiramin i smole kolestipola za snižavanje razine kolesterola u krvi.

CoAprovel s hranom i pićem

CoAprovel se može uzeti s hranom ili bez nje.

Ako pijete alkohol za vrijeme terapije ovim lijekom, zbog hidroklorotiazida u lijeku CoAprovel možete imati pojačan osjećaj omaglice prilikom ustajanja, posebno kod ustajanja iz sjedećeg položaja.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Ako mislite da ste trudni (ili da biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete koristiti CoAprovel prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka CoAprovel. CoAprovel se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu uzimate li ga nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite o tome svog liječnika. CoAprovel se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Upravljanje vozilima i strojevima

CoAprovel ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebete se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

CoAprovel sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

CoAprovel sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati CoAprovel

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje

Uobičajena doza lijeka CoAprovel je jedna ili dvije tablete na dan. Liječnik će Vam obično propisati CoAprovel ako Vam dosadašnje liječenje povišenog krvnog tlaka nije osiguralo odgovarajući učinak. Liječnik će Vas uputiti kako prijeći s prethodnog liječenja na CoAprovel.

Način primjene

CoAprovel je namijenjen za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. s jednom čašom vode). CoAprovel se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da kontinuirano uzimate CoAprovel sve dok Vam liječnik ne odredi drugačije.

Do maksimalnog učinka na sniženje krvnog tlaka trebalo bi doći 6 – 8 tjedana nakon početka liječenja.

Ako uzmete više lijeka CoAprovel nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svome liječniku.

Djeca ne smiju uzimati CoAprovel

CoAprovel ne smiju uzimati djeca mlađa od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svome liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti CoAprovel

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, samo uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usana i/ili jezika kod bolesnika koji su uzimali irbesartan.

Ako dobijete neki od tih simptoma ili ako imate nedostatak zraka, prestanite uzimati CoAprovel i odmah se obratite svome liječniku.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima kod bolesnika liječenih lijekom CoAprovel:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- mučnina/povraćanje
- poremećaj mokrenja
- umor
- omaglica (uključujući onu koja se javlja nakon dizanja iz ležećeg ili sjedećeg položaja)
- krvnim pretragama dokazane povišene vrijednosti enzima koji određuje funkciju srca i mišića (kreatin kinaza) ili povišene razine tvari u krvi koje su pokazatelj funkcije bubrega (dušik iz ureje u krvi, kreatinin)

Ako Vam neka od navedenih nuspojava uzrokuje tegobe, obratite se svome liječniku.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- proljev
- nizak krvni tlak
- nesvjestica
- ubrzani otkucaji srca
- crvenilo praćeno osjećajem vrućine
- oticanje
- seksualna disfunkcija (problemi sa seksualnom izvedbom)
- krvne pretrage mogu pokazati smanjene vrijednosti kalija i natrija u krvi

Ako Vam neka od navedenih nuspojava uzrokuje tegobe, obratite se svome liječniku.

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka CoAprovel na tržište

Neke su nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka CoAprovel na tržište. Nuspojave čija učestalost nije poznata: glavobolja, zvonjenje u ušima, kašalj, poremećaji okusa, probavne tegobe, bol u zglobovima i mišićima, abnormalna funkcija jetre, oslabljena funkcija bubrega, povišena razina kalija u krvi te alergijske reakcije kao što su osip, koprivnjača, oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla. Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žućkasta boja kože i/ili bjeloočnica).

Kao i kod bilo koje kombinacije dviju djelatnih tvari, ne mogu se isključiti nuspojave povezane s jednom od djelatnih tvari.

Nuspojave prijavljene kod uzimanja samo irbesartana

Uz gore navedene nuspojave zabilježene su i bol u prsnom košu, teške alergijske reakcije (anafilaktički šok), smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija – simptomi mogu uključivati umor, glavobolje, nedostatak zraka tijekom vježbanja, omaglicu i blijedi izgled), smanjenje broja krvnih pločica (krvna stanica nužna za zgrušavanje krvi) i niske razine šećera u krvi.

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): intestinalni angioedem: oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

Nuspojave prijavljene kod uzimanja samo hidroklorotiazida

Gubitak apetita; nadraženost želuca; grčevi u želucu; zatvor; žutica (žućkasta boja kože i/ili bjeloočnica); upala gušterače koju karakterizira jaka bol u gornjem dijelu trbuha, često s mučninom i povraćanjem; poremećaji spavanja; depresija; zamagljen vid; smanjenje broja bijelih krvnih stanica, što može rezultirati čestim infekcijama i vrućicom; smanjenje broja trombocita (krvne stanice neophodne za zgrušavanje krvi); smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija), praćeno umorom, glavoboljom, nedostatkom zraka prilikom vježbanja, omaglicom i blijedim izgledom; bolest bubrega; problemi s plućima, uključujući upalu pluća i nakupljanje tekućine u plućima; povećana osjetljivost kože na sunce; upala krvnih žila; kožna bolest koju karakterizira ljuštenje kože po cijelom tijelu; kožni eritemski lupus, koji se očituje kao osip koji se javlja na licu, vratu i vlasištu; alergijske reakcije; slabost i grčenje mišića; promjene brzine otkucaja srca; pad krvnog tlaka nakon promjene položaja tijela; oticanje žlijezda slinovnica; visoka vrijednost šećera u krvi; šećer u mokraći, povećanje nekih vrsta masnoća u krvi; visoke koncentracije mokraćne kiseline u krvi, što može dovesti do gihta.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba): akutni respiratorni distres (znakovi uključuju težak nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): rak kože i usana (nemelanomski rak kože), oslabljen vid ili bol u očima zbog visokog tlaka (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutnog glaukoma zatvorenog kuta).

Poznato je da se nuspojave povezane s uzimanjem hidroklorotiazida mogu povećati kad se poveća doza hidroklorotiazida.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CoAprovel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CoAprovel sadrži

- Djelatne tvari su irbesartan i hidroklorotiazid. Jedna CoAprovel 300 mg/12,5 mg tableta sadrži 300 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, magnezijev stearat, koloidni hidratizirani silicijev dioksid, prethodno geliran kukuruzni škrob, crveni i žuti željezov oksid (E172). Pogledajte dio 2., „CoAprovel sadrži laktozu”.

Kako CoAprovel izgleda i sadržaj pakiranja

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete su bikonveksne, ovalne tablete boje breskve s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2776 na drugoj strani.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete dostupne su u blister pakiranjima od 14, 28, 56 ili 98 tableta. Dostupni su i perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze sa 56 x 1 tabletom za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač:

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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-aventis, 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-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika
CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CoAprovel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CoAprovel
3. Kako uzimati CoAprovel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CoAprovel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CoAprovel i za što se koristi

CoAprovel je kombinacija dvije djelatne tvari, irbesartana i hidroklorotiazida.

Irbesartan pripada skupini lijekova koji se zovu antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koju stvara tijelo i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Irbesartan sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore, uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka.

Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova (nazvanoj tiazidski diuretici) koji povećavaju izlučivanje mokraće i tako snižavaju krvni tlak.

Dvije djelatne tvari lijeka CoAprovel zajedno snažnije djeluju na sniženje krvnog tlaka nego kad se daju pojedinačno.

CoAprovel se primjenjuje za liječenje visokog krvnog tlaka kad liječenje samo irbesartanom ili samo hidroklorotiazidom ne osigurava odgovarajuću kontrolu krvnog tlaka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CoAprovel

Nemojte uzimati CoAprovel

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **alergični** na hidroklorotiazid ili neki drugi lijek koji je derivat sulfonamida
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (preporučuje se također izbjegavati CoAprovel i u ranoj trudnoći - pogledajte dio o trudnoći)
- ako imate **teških problema s jetrom ili bubrezima**
- ako imate **poteškoća sa stvaranjem urina**
- ako liječnik utvrdi da imate **stalno povišenu razinu kalcija ili nisku razinu kalija u krvi**
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svome liječniku prije nego uzmete CoAprovel i **ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas:**

- ako **značajno povraćate ili imate jaki proljev**

- ako imate **problema s bubrezima** ili ste imali **transplantaciju bubrega**
- ako imate **srčanih problema**
- ako imate **problema s jetrom**
- ako bolujete od **šećerne bolesti**
- ako Vam **razina šećera u krvi postane niska** (simptomi mogu uključivati znojenje, slabost, glad, omaglicu, drhtanje, glavobolju, navale crvenila ili bljedilo, utrnulost, ubrzano lupanje srca), posebno ako se liječite od šećerne bolesti.
- ako bolujete od **eritemskog lupusa** (poznat i kao lupus ili SLE)
- ako bolujete od **primarnog aldosteronizma** (stanje povezano s visokom proizvodnjom hormona aldosterona, koji uzrokuje zadržavanje natrija u tijelu i, posljedično, povećanje krvnog tlaka)
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren.
- ako ste imali rak kože ili ako Vam se pojavi neočekivana lezija (promjena) na koži tijekom liječenja. Liječenje hidroklorotiazidom, naročito dugotrajna primjena uz visoke doze, može povećati rizik od nekih vrsta raka kože ili usana (nemelanomski rak kože). Zaštitite svoju kožu od izlaganja suncu i UV zrakama za vrijeme uzimanja lijeka CoAprovel
- ako ste u prošlosti imali probleme s disanjem ili plućima (uključujući upalu ili tekućinu u plućima) nakon unosa hidroklorotiazida. Ako osjetite bilo kakav težak nedostatak zraka ili otežano disanje nakon uzimanja lijeka CoAprovel, odmah potražite liječničku pomoć.

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka CoAprovel, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati CoAprovel bez savjetovanja s liječnikom.

Pogledajte također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati CoAprovel”.

Ako ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate o tome obavijestiti svog liječnika. CoAprovel se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći, a ne smije se uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu primjenjujete li ga u tom razdoblju (pogledajte dio o trudnoći).

Svog liječnika također trebate obavijestiti:

- ako ste na **dijeti s malim unosom soli**
- ako imate simptome kao što su **neuobičajena žeđ, suha usta, opća slabost, omamljenost, grčevi ili bol u mišićima, mučnina, povraćanje ili neuobičajeno brzi otkucaji srca** jer oni mogu upućivati na pretjerani učinak hidroklorotiazida (sastojak lijeka CoAprovel)
- ako iskusite povećanu **osjetljivost kože na sunce** s pojavom simptoma sunčanih opekline (kao što su crvenilo kože, svrbež, oticanje, nastanak mjehurića), a pojavljuju se brže nego što je normalno
- ako **trebate ići na operaciju** (kirurški zahvat) ili trebate **primiti anestezije**
- ako tijekom uzimanja lijeka CoAprovel primijetite **slabljenje vida ili bol u jednom ili oba oka**. To mogu biti simptomi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili povećanja tlaka u oku (glaukom), a mogu nastupiti u roku od nekoliko sati do tjedan dana nakon uzimanja lijeka CoAprovel. Ako se ne liječi, to može dovesti do trajnog gubitka vida. Ako ste ranije imali alergiju na penicilin ili sulfonamid, možete biti u većem riziku od razvoja ove komplikacije. Prestanite uzimati CoAprovel i zatražite hitnu liječničku pomoć.

Hidroklorotiazid iz ovog lijeka može dati pozitivne rezultate anti-doping testa.

Djeca i adolescenti

CoAprovel se ne smije davati djeci i adolescentima (mlađima od 18 godina).

Drugi lijekovi i CoAprovel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Diuretičke tvari, kao što je hidroklorotiazid iz lijeka CoAprovel, mogu imati učinke na druge lijekove. Pripravci koji sadrže litij ne smiju se uzimati s lijekom CoAprovel bez pomnog liječničkog nadzora.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (pogledajte također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati CoAprovel” i „Upozorenja i mjere opreza”).

Možda ćete trebati provesti pretrage krvi ako uzimate:

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji štede kalij ili druge diuretike (tablete za mokrenje)
- neke laksative
- lijekove za liječenje gihta
- terapijske nadomjeske vitamina D
- lijekove za kontrolu srčanog ritma
- lijekove za šećernu bolest (oralni pripravci kao repaglinid ili inzulin)
- karbamazepin (liječak za liječenje epilepsije)

Također je važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate druge lijekove za sniženje krvnog tlaka, steroide, lijekove za liječenje raka, lijekove protiv bolova, lijekove za liječenje artritisa ili kolestiramin i smole kolestipola za snižavanje razine kolesterola u krvi.

CoAprovel s hranom i pićem

CoAprovel se može uzeti s hranom ili bez nje.

Ako pijete alkohol za vrijeme terapije ovim lijekom, zbog hidroklorotiazida u lijeku CoAprovel možete imati pojačan osjećaj omaglice prilikom ustajanja, posebno kod ustajanja iz sjedećeg položaja.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Ako mislite da ste trudni (ili da biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete koristiti CoAprovel prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka CoAprovel. CoAprovel se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu uzimate li ga nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite svoga liječnika. CoAprovel se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Upravljanje vozilima i strojevima

CoAprovel ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebete se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

CoAprovel sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

CoAprovel sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati CoAprovel

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje

Uobičajena doza lijeka CoAprovel je jedna ili dvije tablete na dan. Liječnik će Vam obično propisati CoAprovel ako Vam dosadašnje liječenje povišenog krvnog tlaka nije osiguralo odgovarajući učinak. Liječnik će Vas uputiti kako prijeći s prethodnog liječenja na CoAprovel.

Način primjene

CoAprovel je namijenjen za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. s jednom čašom vode). CoAprovel se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da kontinuirano uzimate CoAprovel sve dok Vam liječnik ne odredi drugačije.

Do maksimalnog učinka na sniženje krvnog tlaka trebalo bi doći 6 – 8 tjedana nakon početka liječenja.

Ako uzmete više lijeka CoAprovel nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svome liječniku.

Djeca ne smiju uzimati CoAprovel

CoAprovel ne smiju uzimati djeca mlađa od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svome liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti CoAprovel

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, samo uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usana i/ili jezika kod bolesnika koji su uzimali irbesartan.

Ako dobijete neki od tih simptoma ili ako imate nedostatak zraka, prestanite uzimati CoAprovel i odmah se obratite svome liječniku.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

Nuspojave prijavljene u kliničkih ispitivanjima kod bolesnika liječenih lijekom CoAprovel:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- mučnina/povraćanje
- poremećaj mokrenja
- umor
- omaglica (uključujući onu koja se javlja nakon dizanja iz ležećeg ili sjedećeg položaja)
- krvnim pretragama dokazane povišene vrijednosti enzima koji određuje funkciju srca i mišića (kreatin kinaza) ili povišene razine tvari u krvi koje su pokazatelj funkcije bubrega (dušik iz ureje u krvi, kreatinin)

Ako Vam neka od navedenih nuspojava uzrokuje tegobe, obratite se svome liječniku.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- proljev
- nizak krvni tlak
- nesvjestica
- ubrzani otkucaji srca
- crvenilo praćeno osjećajem vrućine
- oticanje
- seksualna disfunkcija (problemi sa seksualnom izvedbom)
- krvne pretrage mogu pokazati smanjene vrijednosti kalija i natrija u krvi

Ako Vam neka od navedenih nuspojava uzrokuje tegobe, obratite se svome liječniku.

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka CoAprovel na tržište

Neke su nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka CoAprovel na tržište. Nuspojave čija učestalost nije poznata: glavobolja, zvonjenje u ušima, kašalj, poremećaji okusa, probavne tegobe, bol u zglobovima i mišićima, abnormalna funkcija jetre, oslabljena funkcija bubrega, povišena razina kalija u krvi te alergijske reakcije kao što su osip, koprivnjača, oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla. Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žućkasta boja kože i/ili bjeloočnica).

Kao i kod bilo koje kombinacije dviju djelatnih tvari, ne mogu se isključiti nuspojave povezane s jednom od djelatnih tvari.

Nuspojave prijavljene kod uzimanja samo irbesartana

Uz gore navedene nuspojave zabilježene su i bol u prsnom košu, teške alergijske reakcije (anafilaktički šok), smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija – simptomi mogu uključivati umor, glavobolje, nedostatak zraka tijekom vježbanja, omaglicu i blijedi izgled), smanjenje broja krvnih pločica (krvna stanica nužna za zgrušavanje krvi) i niske razine šećera u krvi.

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): intestinalni angioedem: oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

Nuspojave prijavljene kod uzimanja samo hidroklorotiazida

Gubitak apetita; nadraženost želuca; grčevi u želucu; zatvor; žutica (žućkasta boja kože i/ili bjeloočnica); upala gušterače koju karakterizira jaka bol u gornjem dijelu trbuha, često s mučninom i povraćanjem; poremećaji spavanja; depresija; zamagljen vid; smanjenje broja bijelih krvnih stanica, što može rezultirati čestim infekcijama i vrućicom; smanjenje broja trombocita (krvne stanice neophodne za zgrušavanje krvi); smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija), praćeno umorom, glavoboljom, nedostatkom zraka prilikom vježbanja, omaglicom i blijedim izgledom; bolest bubrega; problemi s plućima, uključujući upalu pluća i nakupljanje tekućine u plućima; povećana osjetljivost kože na sunce; upala krvnih žila; kožna bolest koju karakterizira ljuštenje kože po cijelom tijelu; kožni eritemski lupus, koji se očituje kao osip koji se javlja na licu, vratu i vlasištu; alergijske reakcije; slabost i grčenje mišića; promjene brzine otkucaja srca; pad krvnog tlaka nakon promjene položaja tijela; oticanje žlijezda slinovnica; visoka vrijednost šećera u krvi; šećer u mokraći, povećanje nekih vrsta masnoća u krvi; visoke koncentracije mokraćne kiseline u krvi, što može dovesti do gihta.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba): akutni respiratorni distres (znakovi uključuju težak nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): rak kože i usana (nemelanomski rak kože), oslabljen vid ili bol u očima zbog visokog tlaka (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutnog glaukoma zatvorenog kuta).

Poznato je da se nuspojave povezane s uzimanjem hidroklorotiazida mogu povećati kad se poveća doza hidroklorotiazida.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CoAprovel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CoAprovel sadrži

- Djelatne tvari su irbesartan i hidroklorotiazid. Jedna CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmom obložena tableta sadrži 150 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Ostali sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanijev dioksid, makrogol 3000, crveni i žuti željezov oksid, karnauba vosak. Pogledajte dio 2., „CoAprovel sadrži laktozu”.

Kako CoAprovel izgleda i sadržaj pakiranja

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete su bikonveksne, ovalne tablete boje breskve s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2875 na drugoj strani.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima od 14, 28, 30, 56, 84, 90 ili 98 filmom obloženih tableta. Dostupni su i perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze sa 56 x 1 filmom obloženom tabletom za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač:

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Francuska

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

Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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-aventis, 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-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika
CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CoAprovel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CoAprovel
3. Kako uzimati CoAprovel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CoAprovel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CoAprovel i za što se koristi

CoAprovel je kombinacija dvije djelatne tvari, irbesartana i hidroklorotiazida.

Irbesartan pripada skupini lijekova koji se zovu antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koju stvara tijelo i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Irbesartan sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore, uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka.

Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova (nazvanoj tiazidski diuretici) koji povećavaju izlučivanje mokraće i tako snižavaju krvni tlak.

Dvije djelatne tvari lijeka CoAprovel zajedno snažnije djeluju na sniženje krvnog tlaka nego kad se daju pojedinačno.

CoAprovel se primjenjuje za liječenje visokog krvnog tlaka kad liječenje samo irbesartanom ili samo hidroklorotiazidom ne osigurava odgovarajuću kontrolu krvnog tlaka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CoAprovel

Nemojte uzimati CoAprovel

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **alergični** na hidroklorotiazid ili neki drugi lijek koji je derivat sulfonamida
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (preporučuje se također izbjegavati CoAprovel i u ranoj trudnoći – pogledajte dio o trudnoći)
- ako imate **teških problema s jetrom ili bubrezima**
- ako imate **poteškoća sa stvaranjem urina**
- ako liječnik utvrdi da imate **stalno povišenu razinu kalcija ili nisku razinu kalija u krvi**
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svome liječniku prije nego uzmete CoAprovel i **ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas:**

- ako **značajno povraćate ili imate jaki proljev**

- ako imate **problema s bubrezima** ili ste imali **transplantaciju bubrega**
- ako imate **srčanih problema**
- ako imate **problema s jetrom**
- ako bolujete od **šećerne bolesti**
- ako Vam **razina šećera u krvi postane niska** (simptomi mogu uključivati znojenje, slabost, glad, omaglicu, drhtanje, glavobolju, navale crvenila ili bljedilo, utrnulost, ubrzano lupanje srca), posebno ako se liječite od šećerne bolesti.
- ako bolujete od **eritemskog lupusa** (poznat i kao lupus ili SLE)
- ako bolujete od **primarnog aldosteronizma** (stanje povezano s visokom proizvodnjom hormona aldosterona, koji uzrokuje zadržavanje natrija u tijelu i, posljedično, povećanje krvnog tlaka)
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren.
- ako ste imali rak kože ili ako Vam se pojavi neočekivana lezija (promjena) na koži tijekom liječenja. Liječenje hidroklorotiazidom, naročito dugotrajna primjena uz visoke doze, može povećati rizik od nekih vrsta raka kože ili usana (nemelanomski rak kože). Zaštitite svoju kožu od izlaganja suncu i UV zrakama za vrijeme uzimanja lijeka CoAprovel
- ako ste u prošlosti imali probleme s disanjem ili plućima (uključujući upalu ili tekućinu u plućima) nakon unosa hidroklorotiazida. Ako osjetite bilo kakav težak nedostatak zraka ili otežano disanje nakon uzimanja lijeka CoAprovel, odmah potražite liječničku pomoć.

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka CoAprovel, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati CoAprovel bez savjetovanja s liječnikom.

Pogledajte također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati CoAprovel”.

Ako ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate o tome obavijestiti svog liječnika. CoAprovel se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći, a ne smije se uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu primjenjujete li ga u tom razdoblju (pogledajte dio o trudnoći).

Svog liječnika također trebate obavijestiti:

- ako ste na **dijeti s malim unosom soli**
- ako imate simptome kao što su **neuobičajena žeđ, suha usta, opća slabost, omamljenost, grčevi ili bol u mišićima, mučnina, povraćanje ili neuobičajeno brzi otkucaji srca** jer oni mogu upućivati na pretjerani učinak hidroklorotiazida (sastojak lijeka CoAprovel)
- ako iskusite povećanu **osjetljivost kože na sunce** s pojavom simptoma sunčanih opekline (kao što su crvenilo kože, svrbež, oticanje, nastanak mjehurića), a pojavljuju se brže nego što je normalno
- ako **trebate ići na operaciju** (kirurški zahvat) ili trebate **primiti anestezije**
- ako tijekom uzimanja lijeka CoAprovel primijetite **slabljenje vida ili bol u jednom ili oba oka**. To mogu biti simptomi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili povećanja tlaka u oku (glaukom), a mogu nastupiti u roku od nekoliko sati do tjedan dana nakon uzimanja lijeka CoAprovel. Ako se ne liječi, to može dovesti do trajnog gubitka vida. Ako ste ranije imali alergiju na penicilin ili sulfonamid, možete biti u većem riziku od razvoja ove komplikacije. Prestanite uzimati CoAprovel i zatražite hitnu liječničku pomoć.

Hidroklorotiazid iz ovog lijeka može dati pozitivne rezultate anti-doping testa.

Djeca i adolescenti

CoAprovel se ne smije davati djeci i adolescentima (mlađima od 18 godina).

Drugi lijekovi i CoAprovel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Diuretičke tvari, kao što je hidroklorotiazid iz lijeka CoAprovel, mogu imati učinke na druge lijekove. Pripravci koji sadrže litij ne smiju se uzimati s lijekom CoAprovel bez pomnog liječničkog nadzora.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (pogledajte također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati CoAprovel” i „Upozorenja i mjere opreza”).

Možda ćete trebati provesti pretrage krvi ako uzimate:

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji štede kalij ili druge diuretike (tablete za mokrenje)
- neke laksative
- lijekove za liječenje gihta
- terapijske nadomjeske vitamina D
- lijekove za kontrolu srčanog ritma
- lijekove za šećernu bolest (oralni pripravci kao repaglinid ili inzulin)
- karbamazepin (liječak za liječenje epilepsije)

Također je važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate druge lijekove za sniženje krvnog tlaka, steroide, lijekove za liječenje raka, lijekove protiv bolova, lijekove za liječenje artritisa ili kolestiramin i smole kolestipola za snižavanje razine kolesterola u krvi.

CoAprovel s hranom i pićem

CoAprovel se može uzeti s hranom ili bez nje.

Ako pijete alkohol za vrijeme terapije ovim lijekom, zbog hidroklorotiazida u lijeku CoAprovel možete imati pojačan osjećaj omaglice prilikom ustajanja, posebno kod ustajanja iz sjedećeg položaja.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Ako mislite da ste trudni (ili da biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete koristiti CoAprovel prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka CoAprovel. CoAprovel se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu uzimate li ga nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite o tome svog liječnika. CoAprovel se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Upravljanje vozilima i strojevima

CoAprovel ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

CoAprovel sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

CoAprovel sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati CoAprovel

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje

Uobičajena doza lijeka CoAprovel je jedna tableta na dan. Liječnik će Vam obično propisati CoAprovel ako Vam dosadašnje liječenje povišenog krvnog tlaka nije osiguralo odgovarajući učinak. Liječnik će Vas uputiti kako prijeći s prethodnog liječenja na CoAprovel.

Način primjene

CoAprovel je namijenjen za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. s jednom čašom vode). CoAprovel se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da kontinuirano uzimate CoAprovel sve dok Vam liječnik ne odredi drugačije.

Do maksimalnog učinka na sniženje krvnog tlaka trebalo bi doći 6 – 8 tjedana nakon početka liječenja.

Ako uzmete više lijeka CoAprovel nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svome liječniku.

Djeca ne smiju uzimati CoAprovel

CoAprovel ne smiju uzimati djeca mlađa od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svome liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti CoAprovel

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, samo uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usana i/ili jezika kod bolesnika koji su uzimali irbesartan.

Ako dobijete neki od tih simptoma ili ako imate nedostatak zraka, prestanite uzimati CoAprovel i odmah se obratite svome liječniku.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima kod bolesnika liječenih lijekom CoAprovel:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- mučnina/povraćanje
- poremećaj mokrenja
- umor
- omaglica (uključujući onu koja se javlja nakon dizanja iz ležećeg ili sjedećeg položaja)
- krvnim pretragama dokazane povišene vrijednosti enzima koji određuje funkciju srca i mišića (kreatin kinaza) ili povišene razine tvari u krvi koje su pokazatelj funkcije bubrega (dušik iz ureje u krvi, kreatinin)

Ako Vam neka od navedenih nuspojava uzrokuje tegobe, obratite se svome liječniku.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- proljev
- nizak krvni tlak
- nesvjestica
- ubrzani otkucaji srca
- crvenilo praćeno osjećajem vrućine
- oticanje
- seksualna disfunkcija (problemi sa seksualnom izvedbom)
- krvne pretrage mogu pokazati smanjene vrijednosti kalija i natrija u krvi

Ako Vam neka od navedenih nuspojava uzrokuje tegobe, obratite se svome liječniku.

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka CoAprovel na tržište

Neke su nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka CoAprovel na tržište. Nuspojave čija učestalost nije poznata: glavobolja, zvonjenje u ušima, kašalj, poremećaji okusa, probavne tegobe, bol u zglobovima i mišićima, abnormalna funkcija jetre, oslabljena funkcija bubrega, povišena razina kalija u krvi te alergijske reakcije kao što su osip, koprivnjača, oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla. Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žućkasta boja kože i/ili bjeloočnica).

Kao i kod bilo koje kombinacije dviju djelatnih tvari, ne mogu se isključiti nuspojave povezane s jednom od djelatnih tvari.

Nuspojave prijavljene kod uzimanja samo irbesartana

Uz gore navedene nuspojave zabilježene su i bol u prsnom košu, teške alergijske reakcije (anafilaktički šok), smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija – simptomi mogu uključivati umor, glavobolje, nedostatak zraka tijekom vježbanja, omaglicu i blijedi izgled), smanjenje broja krvnih pločica (krvna stanica nužna za zgrušavanje krvi) i niske razine šećera u krvi.

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): intestinalni angioedem: oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

Nuspojave prijavljene kod uzimanja samo hidroklorotiazida

Gubitak apetita; nadraženost želuca; grčevi u želucu; zatvor; žutica (žućkasta boja kože i/ili bjeloočnica); upala gušterače koju karakterizira jaka bol u gornjem dijelu trbuha, često s mučninom i povraćanjem; poremećaji spavanja; depresija; zamagljeni vid; smanjenje broja bijelih krvnih stanica, što može rezultirati čestim infekcijama i vrućicom; smanjenje broja trombocita (krvne stanice neophodne za zgrušavanje krvi); smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija), praćeno umorom, glavoboljom, nedostatkom zraka prilikom vježbanja, omaglicom i blijedim izgledom; bolest bubrega; problemi s plućima, uključujući upalu pluća i nakupljanje tekućine u plućima; povećana osjetljivost kože na sunce; upala krvnih žila; kožna bolest koju karakterizira ljuštenje kože po cijelom tijelu; kožni eritemski lupus, koji se očituje kao osip koji se javlja na licu, vratu i vlasištu; alergijske reakcije; slabost i grčenje mišića; promjene brzine otkucaja srca; pad krvnog tlaka nakon promjene položaja tijela; oticanje žlijezda slinovnica; visoka vrijednost šećera u krvi; šećer u mokraći, povećanje nekih vrsta masnoća u krvi; visoke koncentracije mokraćne kiseline u krvi, što može dovesti do gihta.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba): akutni respiratorni distres (znakovi uključuju težak nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): rak kože i usana (nemelanomski rak kože), oslabljen vid ili bol u očima zbog visokog tlaka (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutnog glaukoma zatvorenog kuta).

Poznato je da se nuspojave povezane s uzimanjem hidroklorotiazida mogu povećati kad se poveća doza hidroklorotiazida.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CoAprovel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CoAprovel sadrži

- Djelatne tvari su irbesartan i hidroklorotiazid. Jedna CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmom obložena tableta sadrži 300 mg irbesartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanijev dioksid, makrogol 3000, crveni i žuti željezov oksid, karnauba vosak. Pogledajte dio 2., „CoAprovel sadrži laktozu”.

Kako CoAprovel izgleda i sadržaj pakiranja

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete su bikonveksne, ovalne tablete boje breskve s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2876 na drugoj strani.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima od 14, 28, 30, 56, 84, 90 ili 98 filmom obloženih tableta. Dostupni su i perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze sa 56 x 1 filmom obloženom tabletom za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač:

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Francuska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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-aventis, 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

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-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika
CoAprovel 300 mg/25 mg filmom obložene tablete
irbesartan/hidroklorotiazid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CoAprovel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CoAprovel
3. Kako uzimati CoAprovel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CoAprovel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CoAprovel i za što se koristi

CoAprovel je kombinacija dvije djelatne tvari, irbesartana i hidroklorotiazida.

Irbesartan pripada skupini lijekova koji se zovu antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koju stvara tijelo i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Irbesartan sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore, uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka.

Hidroklorotiazid pripada skupini lijekova (nazvanoj tiazidski diuretici) koji povećavaju izlučivanje mokraće i tako snižavaju krvni tlak.

Dvije djelatne tvari lijeka CoAprovel zajedno snažnije djeluju na sniženje krvnog tlaka nego kad se daju pojedinačno.

CoAprovel se primjenjuje za liječenje visokog krvnog tlaka kad liječenje samo irbesartanom ili samo hidroklorotiazidom ne osigurava odgovarajuću kontrolu krvnog tlaka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CoAprovel

Nemojte uzimati CoAprovel

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **alergični** na hidroklorotiazid ili neki drugi lijek koji je derivat sulfonamida
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (preporučuje se također izbjegavati CoAprovel i u ranoj trudnoći – pogledajte dio o trudnoći)
- ako imate **teških problema s jetrom ili bubrezima**
- ako imate **poteškoća sa stvaranjem urina**
- ako liječnik utvrdi da imate **stalno povišenu razinu kalcija ili nisku razinu kalija u krvi**
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svome liječniku prije nego uzmete CoAprovel i **ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas:**

- ako **značajno povraćate ili imate jaki proljev**

- ako imate **problema s bubrezima** ili ste imali **transplantaciju bubrega**
- ako imate **srčanih problema**
- ako imate **problema s jetrom**
- ako bolujete od **šećerne bolesti**
- ako Vam **razina šećera u krvi postane niska** (simptomi mogu uključivati znojenje, slabost, glad, omaglicu, drhtanje, glavobolju, navale crvenila ili bljedilo, utrnulost, ubrzano lupanje srca), posebno ako se liječite od šećerne bolesti.
- ako bolujete od **eritemskog lupusa** (poznat i kao lupus ili SLE)
- ako bolujete od **primarnog aldosteronizma** (stanje povezano s visokom proizvodnjom hormona aldosterona, koji uzrokuje zadržavanje natrija u tijelu i, posljedično, povećanje krvnog tlaka)
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren.
- ako ste imali rak kože ili ako Vam se pojavi neočekivana lezija (promjena) na koži tijekom liječenja. Liječenje hidroklorotiazidom, naročito dugotrajna primjena uz visoke doze, može povećati rizik od nekih vrsta raka kože ili usana (nemelanomski rak kože). Zaštitite svoju kožu od izlaganja suncu i UV zrakama za vrijeme uzimanja lijeka CoAprovel
- ako ste u prošlosti imali probleme s disanjem ili plućima (uključujući upalu ili tekućinu u plućima) nakon unosa hidroklorotiazida. Ako osjetite bilo kakav težak nedostatak zraka ili otežano disanje nakon uzimanja lijeka CoAprovel, odmah potražite liječničku pomoć.

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka CoAprovel, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati CoAprovel bez savjetovanja s liječnikom.

Pogledajte također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati CoAprovel”.

Ako ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate o tome obavijestiti svog liječnika. CoAprovel se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći, a ne smije se uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu primjenjujete li ga u tom razdoblju (pogledajte dio o trudnoći).

Svog liječnika također trebate obavijestiti:

- ako ste na **dijeti s malim unosom soli**
- ako imate simptome kao što su **neuobičajena žeđ, suha usta, opća slabost, omamljenost, grčevi ili bol u mišićima, mučnina, povraćanje ili neuobičajeno brzi otkucaji srca** jer oni mogu upućivati na pretjerani učinak hidroklorotiazida (sastojak lijeka CoAprovel)
- ako iskusite povećanu **osjetljivost kože na sunce** s pojavom simptoma sunčanih opekline (kao što su crvenilo kože, svrbež, oticanje, nastanak mjehurića), a pojavljuju se brže nego što je normalno
- ako **trebate ići na operaciju** (kirurški zahvat) ili trebate **primiti anestezije**
- ako tijekom uzimanja lijeka CoAprovel primijetite **slabljenje vida ili bol u jednom ili oba oka**. To mogu biti simptomi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili povećanja tlaka u oku (glaukom), a mogu nastupiti u roku od nekoliko sati do tjedan dana nakon uzimanja lijeka CoAprovel. Ako se ne liječi, to može dovesti do trajnog gubitka vida. Ako ste ranije imali alergiju na penicilin ili sulfonamid, možete biti u većem riziku od razvoja ove komplikacije. Prestanite uzimati CoAprovel i zatražite hitnu liječničku pomoć.

Hidroklorotiazid iz ovog lijeka može dati pozitivne rezultate anti-doping testa.

Djeca i adolescenti

CoAprovel se ne smije davati djeci i adolescentima (mlađima od 18 godina).

Drugi lijekovi i CoAprovel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Diuretičke tvari, kao što je hidroklorotiazid iz lijeka CoAprovel, mogu imati učinke na druge lijekove. Pripravci koji sadrže litij ne smiju se uzimati s lijekom CoAprovel bez pomnog liječničkog nadzora.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (pogledajte također informacije pod naslovima „Nemojte uzimati CoAprovel” i „Upozorenja i mjere opreza”).

Možda ćete trebati provesti pretrage krvi ako uzimate:

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji štede kalij ili druge diuretike (tablete za mokrenje)
- neke laksative
- lijekove za liječenje gihta
- terapijske nadomjeske vitamina D
- lijekove za kontrolu srčanog ritma
- lijekove za šećernu bolest (oralni pripravci kao repaglinid ili inzulin)
- karbamazepin (liječak za liječenje epilepsije)

Također je važno da obavijestite svog liječnika ako uzimate druge lijekove za sniženje krvnog tlaka, steroide, lijekove za liječenje raka, lijekove protiv bolova, lijekove za liječenje artritisa ili kolestiramin i smole kolestipola za snižavanje razine kolesterola u krvi.

CoAprovel s hranom i pićem

CoAprovel se može uzeti s hranom ili bez nje.

Ako pijete alkohol za vrijeme terapije ovim lijekom, zbog hidroklorotiazida u lijeku CoAprovel možete imati pojačan osjećaj omaglice prilikom ustajanja, posebno kod ustajanja iz sjedećeg položaja.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Ako mislite da ste trudni (ili da biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete koristiti CoAprovel prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka CoAprovel. CoAprovel se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu uzimate li ga nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite o tome svog liječnika. CoAprovel se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Upravljanje vozilima i strojevima

CoAprovel ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

CoAprovel sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

CoAprovel sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati CoAprovel

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje

Uobičajena doza lijeka CoAprovel je jedna tableta na dan. Liječnik će Vam obično propisati CoAprovel ako Vam dosadašnje liječenje povišenog krvnog tlaka nije osiguralo odgovarajući učinak. Liječnik će Vas uputiti kako prijeći s prethodnog liječenja na CoAprovel.

Način primjene

CoAprovel je namijenjen za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. s jednom čašom vode). CoAprovel se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da kontinuirano uzimate CoAprovel sve dok Vam liječnik ne odredi drugačije.

Do maksimalnog učinka na sniženje krvnog tlaka trebalo bi doći 6 – 8 tjedana nakon početka liječenja.

Ako uzmete više lijeka CoAprovel nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svome liječniku.

Djeca ne smiju uzimati CoAprovel

CoAprovel ne smiju uzimati djeca mlađa od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svome liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti CoAprovel

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, samo uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usana i/ili jezika kod bolesnika koji su uzimali irbesartan.

Ako dobijete neki od tih simptoma ili ako imate nedostatak zraka, prestanite uzimati CoAprovel i odmah se obratite svome liječniku.

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima kod bolesnika liječenih lijekom CoAprovel:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- mučnina/povraćanje
- poremećaj mokrenja
- umor
- omaglica (uključujući onu koja se javlja nakon dizanja iz ležećeg ili sjedećeg položaja)
- krvnim pretragama dokazane povišene vrijednosti enzima koji određuje funkciju srca i mišića (kreatin kinaza) ili povišene razine tvari u krvi koje su pokazatelj funkcije bubrega (dušik iz ureje u krvi, kreatinin)

Ako Vam neka od navedenih nuspojava uzrokuje tegobe, obratite se svome liječniku.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- proljev
- nizak krvni tlak
- nesvjestica
- ubrzani otkucaji srca
- crvenilo praćeno osjećajem vrućine
- oticanje
- seksualna disfunkcija (problemi sa seksualnom izvedbom)
- krvne pretrage mogu pokazati smanjene vrijednosti kalija i natrija u krvi

Ako Vam neka od navedenih nuspojava uzrokuje tegobe, obratite se svome liječniku.

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka CoAprovel na tržište

Neke su nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka CoAprovel na tržište. Nuspojave čija učestalost nije poznata: glavobolja, zvonjenje u ušima, kašalj, poremećaji okusa, probavne tegobe, bol u zglobovima i mišićima, abnormalna funkcija jetre, oslabljena funkcija bubrega, povišena razina kalija u krvi te alergijske reakcije kao što su osip, koprivnjača, oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla. Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žućkasta boja kože i/ili bjeloočnica).

Kao i kod bilo koje kombinacije dviju djelatnih tvari, ne mogu se isključiti nuspojave povezane s jednom od djelatnih tvari.

Nuspojave prijavljene kod uzimanja samo irbesartana

Uz gore navedene nuspojave zabilježene su i bol u prsnom košu, teške alergijske reakcije (anafilaktički šok), smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija – simptomi mogu uključivati umor, glavobolje, nedostatak zraka tijekom vježbanja, omaglicu i blijedi izgled), smanjenje broja krvnih pločica (krvna stanica nužna za zgrušavanje krvi) i niske razine šećera u krvi.

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): intestinalni angioedem: oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

Nuspojave prijavljene kod uzimanja samo hidroklorotiazida

Gubitak apetita; nadraženost želuca; grčevi u želucu; zatvor; žutica (žućkasta boja kože i/ili bjeloočnica); upala gušterače koju karakterizira jaka bol u gornjem dijelu trbuha, često s mučninom i povraćanjem; poremećaji spavanja; depresija; zamagljeni vid; smanjenje broja bijelih krvnih stanica, što može rezultirati čestim infekcijama i vrućicom; smanjenje broja trombocita (krvne stanice neophodne za zgrušavanje krvi); smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija), praćeno umorom, glavoboljom, nedostatkom zraka prilikom vježbanja, omaglicom i blijedim izgledom; bolest bubrega; problemi s plućima, uključujući upalu pluća i nakupljanje tekućine u plućima; povećana osjetljivost kože na sunce; upala krvnih žila; kožna bolest koju karakterizira ljuštenje kože po cijelom tijelu; kožni eritemski lupus, koji se očituje kao osip koji se javlja na licu, vratu i vlasištu; alergijske reakcije; slabost i grčenje mišića; promjene brzine otkucaja srca; pad krvnog tlaka nakon promjene položaja tijela; oticanje žlijezda slinovnica; visoka vrijednost šećera u krvi; šećer u mokraći, povećanje nekih vrsta masnoća u krvi; visoke koncentracije mokraćne kiseline u krvi, što može dovesti do gihta.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba): akutni respiratorni distres (znakovi uključuju težak nedostatak zraka, vrućicu, slabost i smetenost).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): rak kože i usana (nemelanomski rak kože), oslabljen vid ili bol u očima zbog visokog tlaka (mogući znakovi nakupljanja tekućine u sloju oka u kojem su smještene krvne žile (efuzija žilnice) ili akutnog glaukoma zatvorenog kuta).

Poznato je da se nuspojave povezane s uzimanjem hidroklorotiazida mogu povećati kad se poveća doza hidroklorotiazida.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CoAprovel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CoAprovel sadrži

- Djelatne tvari su irbesartan i hidroklorotiazid. Jedna CoAprovel 300 mg/25 mg filmom obložena tableta sadrži 300 mg irbesartana i 25 mg hidroklorotiazida.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanijev dioksid, makrogol 3350, crveni, žuti i crni željezov oksid, prethodno gelirani škrob, karnauba vosak. Pogledajte dio 2., „CoAprovel sadrži laktozu”.

Kako CoAprovel izgleda i sadržaj pakiranja

CoAprovel 300 mg/25 mg filmom obložene tablete su bikonveksne, ovalne tablete boje breskve s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2788 na drugoj strani.

CoAprovel 300 mg/25 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima od 14, 28, 30, 56, 84, 90 ili 98 filmom obloženih tabletatableta. Dostupni su i perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze sa 56 x 1 filmom obloženom tabletom za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač:

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.