

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

26,65 mg laktóz (laktóz-monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Barackszínű, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2775 szám bevéséssel ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése.

Ez a fix adagú kombináció azon felnőtt betegek számára javallott, akiknek vérnyomása monoterápiában alkalmazott irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal nem szabályozható megfelelően (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A CoAprovel naponta egyszer, étkezés közben, vagy attól függetlenül szedhető.

Ajánlott az egyes összetevőkkel (irbezartán és hidroklorotiazid) külön-külön elvégezni a szükséges adag meghatározását.

Ha klinikailag indokolt, monoterápiáról a fix kombinációra történő közvetlen áttérés is megfontolható az alábbiak szerint:

- ☐ A CoAprovel 150 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan hidroklorotiaziddal vagy 150 mg irbezartánnal nem szabályozható megfelelően;
- ☐ A CoAprovel 300 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan 300 mg irbezartánnal vagy CoAprovel 150 mg /12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.
- ☐ A CoAprovel 300 mg /25 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása CoAprovel 300 mg /12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.

Napi egyszeri 300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazidnál nagyobb adag alkalmazása nem ajánlott. Szükség esetén a CoAprovel kombinálható más vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Hidroklorotiazid összetevője miatt a CoAprovel nem javasolt súlyos veseműködési zavarban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) betegek számára. Ebben a betegcsoportban a kacsdiuretikumok használata előnyösebb a tiazidokkal szemben. Azoknál a vesekárosodásban szenvedő betegnél, akiknél a kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A CoAprovel nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára. A tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú betegeknél. Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeknél a CoAprovel adagjának módosítására nincs szükség (lásd 4.3 pont).

Idősek

A CoAprovel adagjának módosítására időseknél nincs szükség.

Gyermekek és serdülők

A CoAprovel nem javasolt gyermekek és serdülőkorúak számára, mert biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy más szulfonamidszármazékkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamidszármazék)
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont)
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc)
- Refrakter hypokalaemia, hyperkalcaemia
- Súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis és cholestasis
- A CoAprovel egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hipotenzió - Volumen-hiányos betegek: a CoAprovel alkalmazása ritkán járt együtt szimptómás hipotenzióval olyan hipertóniás betegeknél, akiknél nem álltak fenn a hipotenzió egyéb rizikófaktorai. Szimptómás hipotenzió előfordulása olyan betegeknél várható, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátrium-hiányosak. A CoAprovel-terápia megkezdése előtt ezeket az állapotokat rendezni kell.

Arteria renalis stenosis - renovascularis hipertónia: a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség veszélye fokozódik, ha kétoldali artéria renalis stenosisban vagy soliter vese artériájának stenosisában szenvedő betegeket angiotenzin-konvertáló enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor antagonistákkal kezelnek. Bár ezt CoAprovel-lel kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha a CoAprovel-t csökkent vesefunkciójú betegeknél adagolják, javasolt a szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszint rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átültetett betegek CoAprovel-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat. A CoAprovel nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.3 pont). Tiazid diuretikumokhoz társuló azotémia előfordulhat csökkent veseműködésű betegeknél. Azoknál a beszűkült vesefunkciójú betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-e ≥ 30 ml/perc nincs

szükség az adag módosítására. Azonban enyhe vagy mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc, de < 60 ml/perc) ez a fix dózisu kombináció óvatosan alkalmazandó.

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádja: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hipotenzió, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteszes nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Májkárosodás: a tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél, mivel a folyadék- és elektrolitegyensúly kisebb változásai is felgyorsíthatják a májkóma kialakulását. Májkárosodásban szenvedő betegek CoAprovel-kezelésével kapcsolatban nincsenek klinikai tapasztalatok.

Aorta és mitralis billentyű stenosis obstruktív hypertrophias cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban vagy obstruktív hypertrophias cardiomyopathiában szenvedő betegekben.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin-rendszer gátlásán keresztül ható antihipertenzív gyógyszerekre. Ezért CoAprovel alkalmazása nem javasolt.

Metabolikus és endokrin hatások: a tiazid-terápia csökkentheti a glükóztoleranciát. Látens diabetes mellitus tiazid-terápia alatt manifesztálódhat. Az irbezartán hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inzulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

A tiazid diuretikus terápiát a koleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése kísérte. Azonban a CoAprovel-ben lévő 12,5 mg adag esetében csekély hatásról számoltak be, vagy egyáltalán nem fordult elő.

Egyes tiazid-terápiában részesülő betegeknél előfordulhat hyperuricaemia, vagy gyorsíthatja a köszvény kialakulását.

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavara: mint minden diuretikus terápiában részesülő beteg esetében, a szérum elektrolitokat megfelelő időközönként rendszeresen ellenőrizni kell.

A tiazidok, beleértve a hidroklorotiazidot, a folyadék- vagy elektrolit-egyensúly zavarát (hypokalaemia, hyponatraemia, hypochloraeiás alkalosis) okozhatják. A folyadék- vagy elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának figyelmeztető jelei szájszárazság, szomjúság, gyengeség, letargia, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcsök, izomfáradtság, hipotenzió, oliguria, tachycardia, valamint gastrointestinalis zavarok, mint hányinger vagy hányás.

Bár hypokalaemia kialakulhat a tiazid diuretikumok alkalmazása mellett, az irbezartán egyidejű alkalmazása csökkentheti a diuretikumok okozta hypokalaemiát. A hypokalaemia rizikója a legnagyobb májcirrhosisban, nagyfokú diurézis esetén, nem megfelelő orális elektrolitpótlás esetén, és egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH-kezelésben részesülő betegekben. Ezzel szemben a CoAprovel irbezartán összetevőjének hatása következtében hyperkalaemia fordulhat elő, különösen vesekárosodás és/vagy szívelégtelenség, ill. diabetes mellitus fennállása esetén. A szérum káliumszint ellenőrzése javasolt a fenti kockázati tényezők fennállása esetén. Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótlókat vagy káliumtartalmú sópótlókat óvatosan kell együtt adagolni CoAprovel-lel (lásd 4.5 pont).

Nincs bizonyíték arra, hogy az irbezartán csökkentené vagy kivédené a diuretikumok okozta hyponatraemiát. A kloriddeficit általában enyhe, és rendszerint nem szorul kezelésre.

A tiazidok csökkenthetik a kalcium vizelettel történő kiválasztását, és a szérumban kalcium időszakos és enyhe emelkedését okozhatják a kalciumanyagcsere ismert rendellenességeinek hiánya esetén is. Jelentős hypercalcaemia rejtett hyperparathyroidismus jele lehet. A mellékpajzsmirigy működés vizsgálata előtt a tiazid-kezelést félbe kell szakítani.

A tiazidokról kimutatták, hogy fokozzák a magnézium vizelettel történő kiválasztását, ami hypomagnesaemiához vezethet.

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval [többek között a CoAprovel-lel] kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a CoAprovel-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Lítium: a lítium és a CoAprovel kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Dopping vizsgálat: e gyógyszer hidroklorotiazid tartalma a doppingvizsgálat pozitív analitikai eredményét okozhatja.

Általánosságok: olyan betegekben, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenségben vagy vesekárosodásban, beleértve az arteria renalis stenosisban szenvedő betegeket), az e rendszert befolyásoló angiotenzin-konvertáló-enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal végzett kezelés akut hipotenzió, azotémia, oliguria vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás cardialis vagy ischaemiás cerebrovascularis betegségekben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Hidroklorotiaziddal szembeni túlérzékenységi reakciók nagyobb valószínűséggel fordulhatnak elő olyan betegekben, akiknek kórtörténetében allergia vagy asthma bronchiale szerepel.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban beszámoltak a szisztémás lupus erythematosus súlyosbodásáról vagy aktiválódásáról.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban fotoszenzitív reakciókról számoltak be (lásd 4.8). Amennyiben a kezelés ideje alatt fotoszenzitív reakció fordul elő, a kezelés felfüggesztése javasolt. Amennyiben a diuretikum újbóli alkalmazása indokolt, a nap- illetve a mesterséges UV-sugárzásnak kitett területek védelme ajánlott.

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más, antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Choroidealis effusio, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma: szulfonamid gyógyszerek vagy szulfonamid-származék gyógyszerek idioszinkráziás reakciót képesek előidézni, ami látótérkieséssel járó choroidealis effusiót, átmeneti myopiát és akut zárt zugú glaucomát okoz. Jóllehet a hidroklorotiazid egy szulfonamid, eddig az akut zárt zugú glaucomának csak izolált eseteiről számoltak be a hidroklorotiaziddal. A tünetek közé tartoznak a látásélesség-csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a gyógyszer adásának elkezdése után órákon - heteken belül

jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a gyógyszer szedésének a lehető leghamarabb történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás kontrollálatlan marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhatnak az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia (lásd 4.8 pont).

Segédanyagok:

A CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletta nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Nem melanóma típusú bőrrák: a nem melanóma típusú bőrrák (NMSC) [basalsejtes rák (BCC) és laphámsejtes rák (SCC)] megnövekedett kockázatát figyelték meg a hidroklorotiazid (HCTZ) növekvő kumulatív dózisával összefüggésben a Dán Nemzeti Rákregiszteren alapuló két epidemiológiai tanulmányban. Az NMSC lehetséges mechanizmusa a HCTZ fotoszenzitivitást okozó hatása. A HCTZ-t szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, valamint arról, hogy rendszeresen ellenőrizzék bőrüket – különös tekintettel az esetleges új elváltozásokra – és haladéktalanul jelentsenek minden gyanús bőrelváltozást. A bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket tanáccsal kell ellátni a lehetséges megelőző intézkedésekkel, például a napfény és az UV-sugárzás korlátozásával, valamint a napfénynek való kitettség esetén a megfelelő védelem alkalmazásával kapcsolatban. A gyanús bőrelváltozásokat azonnal meg kell vizsgálni, potenciálisan beleértve a biopsziás szövettani vizsgálatokat is. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban NMSC-t diagnosztizáltak, a HCTZ használatát felül kell vizsgálni (lásd még 4.8 pont).

Akut légzőszervi toxicitás

Hidroklorotiazid bevitelét követően nagyon ritkán akut légzőszervi toxicitásról, többek között akut respirációs distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be. Pulmonális ödéma jellemzően a hidroklorotiazid bevitelét követően percek vagy órák alatt alakul ki. A jelentkezésekor fellépő tünetek közé tartozik a nehézlégzés, a láz, a légzőszervi tünetek romlása és az alacsony vérnyomás. Amennyiben felmerül az ARDS gyanúja, a CoAprovel adását le kell állítani és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Nem adható hidroklorotiazid olyan betegeknél, akiknél a hidroklorotiazid bevitelét követően korábban ARDS lépett fel.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antihipertenzív szerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttdadása fokozhatja a CoAprovel antihipertenzív hatását. Irbezartán és hidroklorotiazidot (300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazid dózisig) biztonságosan alkalmazták más vérnyomáscsökkentőkkel együtt, beleértve a kalciumcsatorna blokkolókat és a béta-adrenerg-blokkolókat. Diuretikumok nagy dózisával végzett előzetes kezelés volumendepléciót és hipotenzió kockázatát idézheti elő, ha az irbezartán terápiát tiazid diuretikummal vagy anélkül a volumendepléció előzetes korrigálása nélkül kezdik meg (lásd 4.4 pont).

Aliszkirén tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: a klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotenziót, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Lítium: lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazásakor a szérumban lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig az irbezartán hasonló hatását nagyon ritkán jelentették. Továbbá a tiazidok csökkentik a lítium vese clearance-ét, ezáltal a CoAprovel fokozhatja a

lítium toxicitásának veszélyét, ezért a lítium és CoAprovel együttes adagolása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha mégis szükséges együttadásuk, a szérumban lítiumszint gondos ellenőrzése ajánlott.

A káliumszintet befolyásoló gyógyszerek: a hidroklorotiazid káliumürítő hatását az irbezartán káliummegtakarító hatása gyengíti. Azonban a hidroklorotiazidnak a szérumban káliumszintre gyakorolt hatását várhatóan erősítik más káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. kaliuretikus diuretikumok, hashajtók, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G nátrium). Ezzel szemben a renin-angiotenzin rendszert gátló más gyógyszerekkel nyert tapasztalatok alapján, káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók, káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin nátrium) együttes alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedését idézheti elő. A szérumban káliumszintjének megfelelő monitorozása javasolt veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Olyan gyógyszerek, melyek hatását a szérumban káliumszint zavarai befolyásolhatják: a szérumban káliumszint időszakos monitorozása javasolt, ha a CoAprovel-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hatását a szérumban káliumszintjének zavarai befolyásolják (pl. digitálisz glikozidok, antiaritmiikumok).

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II receptor antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav [> 3 g/nap] és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE-gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban káliumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek a vesefunkciója már korábban is csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen az időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdése után, valamint azt követően szabályos időközönként.

Repaglinid: az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC-értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán együttes adagolása nem befolyásolta.

Egyéb kölcsönhatások hidroklorotiaziddal: együttes adagolásuk esetén az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

Alkohol: együttadásuk fokozhatja az orthostatikus hipotóniát;

Antidiabetikus (orális gyógyszerek és inzulin): szükség lehet az antidiabetikus gyógyszerek adagjának módosítására (lásd 4.4 pont);

Kolesztiramin és kolesztipol gyanták: a hidroklorotiazid felszívódását anioncserélő gyanták jelenléte csökkenti. A CoAprovel-t ezekhez a gyógyszerekhez képest legalább 1 órával előbb vagy 4 órával később kell bevenni;

Kortikoszteroidok, ACTH: fokozhatják az elektrolitdepléciót, különösen a hypokalaemiát;

Digitálisz glikozidok: a tiazidok okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegítheti a digitálisz okozta aritmiák kialakulását (lásd 4.4 pont);

Nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek: adagolásuk egyes betegekben csökkentheti a tiazid diuretikumok diuretikus, natriuretikus és vérnyomáscsökkentő hatásait;

Presszoraminok (pl. noradrenalin): a presszoraminok hatása csökkenhet, de nem annyira, hogy kizárja alkalmazásukat;

Nem depolarizáló vázizom relaxánsok (pl. tubokurarin): a nem depolarizáló vázizom relaxánsok hatását a hidroklorotiazid fokozhatja.

Köszvény elleni gyógyszerek: szükség lehet a köszvény elleni gyógyszerek adagjainak módosítására, mivel a hidroklorotiazid növelheti a szérum húgysavszintjét. Szükség lehet a probenecid vagy a szulfonpirazon adagjainak emelésére. A tiazid diuretikumok egyidejű adagolása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók gyakoriságát;

Kalciumsók: a tiazid diuretikumok a kiválasztás csökkentése következtében emelhetik a szérum kalcium szintjét. Kalciumpótlás vagy kalciummegtakarító gyógyszerek (pl. D-vitamin-kezelés) alkalmazása esetén, a kalciumszintet monitorozni kell, és a kalcium adagját ennek megfelelően kell beállítani;

Karbamazepin: karbamazepin és hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása a tünetekkel járó hyponatraemia kockázatával járt. Egyidejű alkalmazás esetén az elektrolitok szintjét monitorozni kell. Lehetőleg más csoportba tartozó diuretikumot kell alkalmazni;

Egyéb kölcsönhatások: a tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid hyperglykaemiás hatását. Antikolinerg hatású gyógyszerek (pl. atropin, beperiden) a gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés csökkentésével növelhetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását. A tiazidok fokozhatják az amantadin káros hatásainak rizikóját. A tiazidok csökkenthetik a citotoxikus gyógyszerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) vesén át történő kiválasztását, és fokozhatják myelosuppressív hatásukat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló-expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Bár az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonistá kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hipotenzió, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont).

Amennyiben az ATII-receptor antagonistá expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hipotenzió kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid terhes nőknél, különösen az első trimeszterben történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek. A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második és harmadik trimeszterben való alkalmazás megzavarhatja a magzati-placentális perfúziót, és olyan elváltozásokat okozhat a magzatnál és az újszülöttnél, mint például a sárgaság, az elektrolit-háztartás zavara és a thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhességi ödéma, terhességi hypertonia, illetve preeclampsia kezelésére a plazma térfogat csökkenésének és a placenta perfúzió csökkenésének kockázata miatt, a betegség lefolyására gyakorolt kedvező hatás nélkül.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhes nőknél a magas vérnyomás betegség kezelésére, azon ritka esetek kivételével, amikor nem áll rendelkezésre más kezelés.

Mivel a CoAprovel hidroklorotiazidot tartalmaz, alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Tervezett terhesség előtt ajánlatos más lehetséges, megfelelő kezelésre áttérni.

Szoptatás

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

Mivel a CoAprovel szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, a CoAprovel alkalmazása nem javallt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinámiai / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. A nagy adagban intenzív vizeletürítést okozó tiazidok gátolhatják a tejtermelést. A CoAprovel alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt. Ha a CoAprovel készítményt szoptatás idején alkalmazzák, az adagot a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani.

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Farmakodinámiai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy a CoAprovel befolyásolja a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Irbezartán/hidroklorotiazid kombináció

A 898 hipertóniás beteg közül, akik különböző dózisú irbezartán/hidroklorotiazid kombinációt kaptak (dózistartomány: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg), 29,5% tapasztalt mellékhatásokat a placebokontrollos vizsgálatokban. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a szédülés (5,6%), fáradtság (4,9%), hányinger/hányás (1,8%) és vizeleti panaszok (1,4%) voltak. Továbbá a vér urea nitrogén- (BUN) (2,3%), kreatin kináz- (1,7%) és kreatininszint emelkedését is gyakran megfigyelték a vizsgálatok során.

Az 1. sz. táblázat összefoglalja a spontán jelentett mellékhatásokat és a placebokontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint jelölendő:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\,000$ - $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1\,000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. sz. táblázat: Placebokontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások és spontán mellékhatás jelentések		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Gyakori:	a vér urea nitrogén szint, a kreatinin és a kreatinkináz szintjeinek emelkedése
	Nem gyakori:	a szérum kálium- és nátriumszintjének csökkenése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem gyakori:	syncope, hypotónia, tachycardia, oedema
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	szédülés
	Nem gyakori:	orthostatikus szédülés
	Nem ismert:	fejfájás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	tinnitus
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	hányinger/hányás
	Nem gyakori:	hasmenés
	Nem ismert:	dyspepsia, dysgeusia
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	vizeleti panaszok
	Nem ismert:	vesefunkciók romlása, beleértve a veselégtelenség egyedülálló eseteit fokozott kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont)
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem gyakori:	végtagok dagadása
	Nem ismert:	arthralgia, myalgia
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	hyperkalaemia
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	kipirulás

<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Gyakori:	fáradtság
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert	ritkán előforduló túlérzékenységi reakciók, mint például angioedema, kipirulás, urticaria
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	Nem gyakori: Nem ismert:	sárgaság hepatitis, májfunkciós rendellenességek
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	szexuális diszfunkció, libido változásai

Az egyes összetevőkkel kapcsolatos további információk: a kombinációs termékkel kapcsolatosan fent felsorolt mellékhatásokon kívül, az egyes összetevőkkel összefüggésben korábban ismertté vált mellékhatások lehetséges mellékhatásai lehetnek a CoAprovel-nek is. Az alábbi 2. és 3. sz. táblázat a CoAprovel egyes összetevőivel összefüggésben ismertté vált mellékhatásokat foglalja össze.

2 sz. táblázat: Az irbezartán önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások

<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem gyakori:	mellkasi fájdalom
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	anaemia, thrombocytopenia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	Anafilaxiás reakció, ideértve az anafilaxiás sokkot
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert	hypoglykaemia
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Ritka:	intestinalis angioedema

3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások

<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Nem ismert:	elektrolit-egyensúly zavara (beleértve hypokalaemia és hyponatraemia, lásd 4.4 pont), hyperuricaemia, glükózuria, hyperglykaemia, koleszterin- és trigliceridszint emelkedése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem ismert:	ritmuszavarok
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	aplasticus anaemia, csontvelő-depresszió, neutropenia/agranulocytosis, haemolyticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	szédülés, paraesthesia, kábultság, nyugtalanság
<i>Szembetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	átmeneti homályos látás, xanthopsia, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma, choroidealis effusio
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nagyon ritka: Nem ismert:	akut respirációs distressz szindróma (ARDS) (lásd 4.4 pont) respiratorikus distress (beleértve pneumonitis és tüdőoedema)
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	pancreatitis, anorexia, hasmenés, székrekedés, gyomorirritáció, nyálmirigy-gyulladás, étvágytalanság

<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	intersticiális nephritis, veseműködés zavara
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	anafilaxiás reakciók, toxikus epidermalis necrolysis, nekrotizáló érgyulladás (vasculitis, bőr vasculitis), lupus erythematosus-szerű bőrreakciók, cutan lupus erythematosus kiújulása, fényérzékenységi reakciók, kiütések, urticaria
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	gyengeség, izomgörcs
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	posturalis hipotenzió
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem ismert:	láz
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	Nem ismert:	sárgaság (intrahepatikus cholestaticus sárgaság)
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	Nem ismert:	depresszió, alvászavarok
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>	Nem ismert:	nem melanóma típusú bőrrák (basalsejtes rák és laphámsejtes rák)

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC): Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dóziszfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

A hidroklorotiazid dóziszfüggő mellékhatásai (különösen az elektrolit zavarok) fokozódhatnak, ha a hidroklorotiazid dózisát növelik.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A CoAprovel túlادagolásának kezelésére vonatkozó specifikus információ nem áll rendelkezésre. A beteget gondosan ellenőrizni kell, és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A kezelés módja a bevételtől eltelt időtől és a tünetek súlyosságától függ. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Aktív szén hasznos lehet a túlادagolás kezelésében. A szérum elektrolitokat és kreatinint gyakran kell ellenőrizni. Ha hipotenzió fordul elő, akkor a beteget hanyatt kell fektetni, és mielőbb só- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

Az irbezartán túlادagolásának leggyakrabban várható tünetei hipotenzió és tachycardia; Bradycardia is előfordulhat.

A hidroklorotiazid túlادagolása túlzott diurézis következtében elektrolitdeplációval (hypokalaemia, hypochloraemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túlادagolás leggyakoribb tünetei hányinger és álmosság. A hypokalaemia izomgörcsöt okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg szedett digitalisz glikozidok vagy egyes antiarrhythmás gyógyszerek alkalmazása kapcsán előforduló arrhythmákat.

Az irbezartán haemodialysissel nem távolítható el. A hidroklorotiazid haemodialysissel történő eltávolításának mértékét még nem állapították meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: angiotenzin-II -antagonisták, kombinációk
ATC kód: C09DA04.

Hatásmechanizmus

A CoAprovel egy angiotenzin-II-receptor-antagonista, az irbezartán és egy tiazid diuretikum, a hidroklorotiazid kombinációja. E hatóanyagok kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása összeadódik, így a vérnyomást nagyobb mértékben csökkentik, mint az egyes összetevők külön-külön.

Az irbezartán orálisan aktív szelektív angiotenzin-II-receptor-antagonista (AT1 altípus). Az angiotenzin-II-nek az AT1 receptor által közvetített minden hatását várhatóan blokkolja, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérum káliumszinteket monoterápiában, az ajánlott adagokban alkalmazott irbezartán nem befolyásolja jelentős mértékben azoknál a betegeknél, akiknél nem áll fenn az elektrolitegyensúly felborulásának veszélye (lásd 4.4 és 4.5 pont). Az irbezartán nem gátolja az ACE-enzimet (kinináz-II), amely az angiotenzin-II-t termeli, és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán hatásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

A hidroklorotiazid egy tiazid diuretikum. A tiazid diuretikumok antihipertenzív hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok közvetlenül a vesetubulusok elektrolit reabszorpciós mechanizmusára hatnak, és körülbelül azonos mennyiségben növelik a nátrium és klorid kiválasztását. A hidroklorotiazid diuretikus hatása csökkenti a plazmatérfogatot, fokozza a plazmarenin-aktivitást, növeli az aldoszteron kiválasztását, aminek következtében növekszik a vizelettel történő kálium és bikarbonát veszteség, és csökken a szérum káliumtartalma. Az irbezartán egyidejű adagolása – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – enyhíti az e diuretikumok okozta káliumvesztést. A hidroklorotiazid diuretikus hatása 2 órán belül alakul ki, a maximális hatás 4 óra múlva jelentkezik, és a hatás körülbelül 6-12 órán át fennmarad.

A hidroklorotiazid és irbezartán kombinációja a terápiás adagolási tartományban a vérnyomás adagolástól függő, additív csökkenését okozza. A napi egyszeri 300 mg irbezartán kiegészítve 12,5 mg hidroklorotiaziddal olyan betegeknél, akiknek a vérnyomása a monoterápiában adott 300 mg irbezartánnal nem volt megfelelően szabályozható, a diasztolés vérnyomás további, placebo-hatáson felüli csökkenését okozta, a legnagyobb csökkenés (24 órával adagolás után) 6,1 Hgmm volt. A 300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációja átlagosan 13,6/11,5 Hgmm-es a placebo-hatáson felüli szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést eredményezett.

Kevés klinikai adat alapján (22 betegből 7) azok a betegek akiknek vérnyomása a 300 mg/12,5 mg-os kombinációval nem szabályozható, reagálhatnak a kezelésre ha a dózist 300 mg/25 mg-ra emelik. Ezeknél a betegeknél további vérnyomáscsökkentő hatást figyeltek meg mind a szisztolés és a diasztolés vérnyomás értékekben (13,3 és 8,3 Hgmm).

Enyhe-, közepes fokú hipertóniában szenvedő betegeknél 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid napi egyszeri adagolása az átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomás placebohoz illesztett 12,9/6,9 Hgmm-es legnagyobb csökkenését eredményezte (24 órával az adagolás után). A maximális hatás a 3-6 óra elteltével jelentkezett. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációjának napi egyszeri adagolása a vérnyomás állandó, 24 órán túli csökkenését okozta, a szisztolés/diasztolés vérnyomás 24 órás átlagos 15,8/10,0 Hgmm-es placebo-hatáson felüli csökkenésével. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján a CoAprovel 150 mg /12,5 mg legnagyobb csökkenés és csúcshatás aránya 100%-os volt. Eseti vérnyomásmérésekkel értékelve ugyanez az érték 68% volt CoAprovel 150 mg/12,5 mg és 76%

CoAprovel 300 mg/12,5 mg esetében. A 24 órán át tartó hatás során nem figyeltek meg túlzott vérnyomáscsökkenést, még a csúcshatás idején sem, és a napi egyszeri adagolás megbízhatóan biztonságos és hatásos vérnyomáscsökkentőnek bizonyult.

Azoknál a betegeknél, akiknél 25 mg hidroklorotiazid önmagában nem volt kellően hatásos, az irbezartán hozzáadása a szisztolés/diasztolés vérnyomás átlagos 11,1/7,2 Hgmm-es további, placebo-hatáson felüli csökkenését eredményezte.

Az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása már az első adag után megfigyelhető, jelentőssé 1-2 héten belül válik; a maximális hatás 6-8 hét belül alakul ki. Hosszútávú követéses vizsgálatokban az irbezartán/hidroklorotiazid hatása egy éven át fennmaradt. Bár a CoAprovel esetében specifikusan nem vizsgálták, rebound hipertenziót sem irbezartán, sem hidroklorotiazid alkalmazásával kapcsolatban nem észleltek.

Nem vizsgálták az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának a morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatását. Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy tartós hidroklorotiazid-kezelés csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás rizikóját.

A CoAprovel-re adott reakció a kortól és nemtől független. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a fekete bőrű hipertóniás betegek észrevehetően kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha az irbezartánt alacsony dózisú hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) együtt adják, úgy a fekete bőrű betegek antihipertenzív válasza megközelíti a nem fekete bőrűekét.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 8-hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos párhuzamos karú klinikai vizsgálatban értékelték a CoAprovel hatásosságát és biztonságosságát, kezdeti terápiaként súlyos magasvérnyomásbetegségben (SeDBP, ülőhelyzetben mért vérnyomás ≥ 110 Hgmm). A 697 betegből 2:1 arányban randomizálták a betegeket irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg-ra, illetve irbezartán 150 mg-ra, majd egy hét elteltével (az alacsonyabb adagra való válasz kiértékelése előtt) szisztematikusan feltittrálták irbezartán/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg-ra illetve irbezartán 300 mg-ra.

A vizsgálatba bevont betegek 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 52,5 év volt, 13%-uk 65 éves vagy idősebb és csak a betegek 2%-a volt 75 éves vagy idősebb. A betegek 12%-a volt cukorbeteg, 34%-a hiperlipidémiás és a leggyakoribb kardiovaszkuláris állapot a stabil angina pectoris volt a betegek 3,5%-ában.

Ezen klinikai vizsgálat elsődleges célja volt összehasonlítani a betegek arányát, akiknek a SeDBP-je (ülőhelyzetben mért vérnyomása) megfelelően kontrollált volt a kezelés 5.-ik hetén. A kombinált kezelést kapó betegek negyenhét százaléka (47,2%) érte el maradékhataásként a SeDBP < 90 Hgmm-t, míg az irbezartánt kapó betegeknél ez az arány 33,2% volt ($p = 0,0005$). Az átlagos bevásárláskor mért vérnyomás kb. 172/113 Hgmm volt mindegyik kezelési csoportban, a SeDBP (ülő helyzetben mért szisztolés vérnyomás)/ SeDBP öt hét elteltével 30,8/24,0 Hgmm-rel csökkent az irbezartán/hidroklorotiazidot illetve 21,1/19,3 Hgmm-rel az irbezartánt szedő betegeknél ($p < 0,0001$).

A jelentett mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a kombinált kezelésben, illetve a monoterápiában részesülőknél. A 8-hetes gyógyszeres kezelés alatt egyik kezelt csoportból sem jelentettek eszméletvesztést. A betegek 0,6% illetve 0%-ánál hipotenziót és 2,8%, illetve 3,1%-ánál, mellékhatásként szédülést jelentettek a kombinált terápiában illetve a monoterápiában részesült betegek köréből.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádjá

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs

Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotenzio kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e egy standard ACE-gátló vagy egy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirénnel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén csoportban, mint a placebocsoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotenzio és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén csoportban, mint a placebocsoportban.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC):

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid HCTZ és az NMSC között. Az egyik tanulmány 71 533 BCC-ben és 8 629 SCC-ben szenvedő beteget vizsgált, a hozzájuk tartozó 1 430 833, illetve 172 462 létszámú kontrollcsoportokkal. A magas HCTZ használat (legalább 50 000 mg kumulatív dózis) kapcsolatba hozható volt a következő korrigált esélyhányados (OR) értékekkel: 1,29 (95% CI: 1,23–1,35) a BCC és 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) az SCC esetében. Mind a BCC, mind az SCC esetében egyértelmű volt a kumulatív dózis-hatás kapcsolat. Egy másik tanulmány az ajakrák (SCC) és a HCTZ közötti lehetséges összefüggést mutatta ki: 633 ajakrákkal kapcsolatos esetet hasonlítottak össze egy 63 067 létszámú kontrollcsoporttal, kockázatalapú mintavételi stratégia alkalmazásával. Kumulatív dózis-hatás kapcsolatot mutattak ki a következő korrigált OR értékkel: 2,1 (95% CI: 1,7–2,6) megemelkedett 3,9-re (3,0–4,9) magas szintű gyógyszerhasználat esetén (~25 000 mg) és az OR 7,7 (5,7–10,5) volt a legmagasabb kumulatív dózis esetén (~100 000 mg) (lásd még 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hidroklorotiazid és irbezartán együttes adagolása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Felszívódás

Az irbezartán és a hidroklorotiazid orálisan ható gyógyszerek és működésükhöz nincs szükség biotranszformációjukra. A CoAprovel orális adagolás után jól felszívódik, az irbezartán abszolút biohasznosulása 60-80%, a hidroklorotiazidé 50-80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja a CoAprovel biohasznosulását. A plazmakoncentráció csúcserőke orális adagolás után irbezartán esetén 1,5-2 óra, hidroklorotiazid esetén 1-2,5 óra.

Eloszlás

Az irbezartán plazmafehérjéhez való kötődése kb. 96%, a vér sejtjes elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Az irbezartán eloszlási térfogata 53-93 liter. A hidroklorotiazid 68%-ban kötődik a plazmafehérjékhez és látszólagos eloszlási térfogata 0,83-1,14 l/kg.

Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris és dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg feletti adagok orális bevétele után. Ennek mechanizmusa nem ismert. A teljes test-, ill. vese-clearance értéke 157-176 ml/perc, és 3-3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Az egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán korlátozott kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban az irbezartán kissé magasabb plazmakoncentrációit figyelték meg hipertóniás nöbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Adagmódosításra nöbetegekben nincs szükség. Az irbezartán AUC-és C_{max} - értékei szintén valamivel magasabbak voltak idősekben (> 65 éves), mint fiatalokban (18-40 éves). Azonban a terminális felezési idő nem különbözött lényegesen. Dózismódosításra idősek esetében nincs szükség. A hidroklorotiazid átlagos plazmafelezési ideje a jelentések szerint 5-15 óra.

Biotranszformáció

^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80-85%-a változatlan irbezartánnak tulajdonítható. Az irbezartánt glükuronid konjugáció és oxidáció révén a máj metabolizálja. A fő keringő metabolit az irbezartán-glükuronid (körülbelül 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint az irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 izoenzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai mind biliáris, mind renális úton kiválasztódnak. ^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolása után a radioaktivitás mintegy 20%-a van jelen a vizeletben, a többi a székletben. Az adag kevesebb mint 2%-a a vizeletben változatlan irbezartán alakjában választódik ki. A hidroklorotiazid nem metabolizálódik, hanem gyorsan eliminálódik a veséken keresztül. Az orális adag legalább 61%-a 24 órán belül változatlan alakban ürül. A hidroklorotiazid átjut a placentán, de nem hatol át a vér-agy gáton, és kiválasztódik az anyatejbe.

Vesekárosodás

Vesekárosodott vagy haemodialízisben részesülő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak jelentősen. Az irbezartán haemodialízissel nem távolítható el. Azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance értéke < 20 ml/perc, a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje 21 órára nőtt.

Májkárosodás: enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem módosulnak jelentősen. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Irbezartán/hidroklorotiazid

A patkányokkal és makákókkal végzett, legfeljebb 6 hónapig tartó vizsgálatokban kapott eredmények azt mutatták, hogy a kombináció alkalmazása nem növelte az egyes komponensek jelentett toxicitásait, és nem idézett elő új toxicitást. Továbbá toxikológiai szinergista hatást nem észleltek.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombinációval mutagenításra vagy klasztogenításra utaló jeleket nem találtak. Az irbezartán és hidroklorotiazid kombináció karcinogén potenciálját állatkísérletekben nem vizsgálták.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció termékenységre gyakorolt hatását állatoknál nem vizsgálták. Nem észleltek teratogén hatást patkányoknál, amikor irbezartán és hidroklorotiazid kombinációját az anyára toxikus dózisokban alkalmazták.

Irbezartán

Nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban az irbezartán nagy dózisa a vörösvértest paraméterek csökkenését okozták. Nagyon nagy dózisokban patkányoknál és makákóknál a vese degeneratív elváltozásait okozta (mint például intersticiális nephritis, tubulus dystensio, bazofil festődésű tubulusok, a plazma karbamid- és kreatininkoncentrációjának emelkedése), amelyeket az irbezartán hipotenzív hatása következtében csökkent veseperfúziónak tulajdonítanak. Az irbezartán továbbá a juxtaglomerularis sejtek hyperplasiájá/hypertrophiáját okozta. Ezt a változást az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonítják, amelynek klinikai relevanciája kicsi.

Mutagenitás, klasztogenitás vagy karcinogenitás jeleit nem észlelték.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet. Állatkísérletekben az irbezartán patkány foetusoknál átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence kavitáció, hidroureter vagy subcutan oedema), amelyek születés után megszűntek. Nyulaknál, az anyákra jelentősen toxikus dózisok, beleértve halálos dózisokat is, hatására vetélést vagy a magzat korai felszívódását észleltek. Teratogén hatást sem patkánynál sem nyúlánál nem figyeltek meg. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúl magzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Hidroklorotiazid

A genotoxikus vagy karcinogén hatással kapcsolatban ellentmondó eredményeket figyeltek meg néhány kísérleti modellen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mikrokristályos cellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát
Hidrofil kolloid szilícium-dioxid
Hidegen duzzadó kukoricakeményítő
Vörös- és sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buborécsomagolásban.
28 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buborécsomagolásban.
56 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buborécsomagolásban.
98 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buborécsomagolásban.
56×1 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium adagonként perforált buborécsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. október 15.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. október 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

65,8 mg laktóz (laktóz-monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Barackszínű, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2776 szám bevéséssel ellátott tabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése.

Ez a fix adagú kombináció azon felnőtt betegek számára javallott, akiknek vérnyomása monoterápiában alkalmazott irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal nem szabályozható megfelelően (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A CoAprovel naponta egyszer, étkezés közben, vagy attól függetlenül szedhető.

Ajánlott az egyes összetevőkkel (irbezartán és hidroklorotiazid) külön-külön elvégezni a szükséges adag meghatározását.

Ha klinikailag indokolt, monoterápiáról a fix kombinációra történő közvetlen áttérés is megfontolható az alábbiak szerint:

- ☐ A CoAprovel 150 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan hidroklorotiaziddal vagy 150 mg irbezartánnal nem szabályozható megfelelően;
- ☐ A CoAprovel 300 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan 300 mg irbezartánnal vagy CoAprovel 150 mg /12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.
- ☐ A CoAprovel 300 mg /25 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása CoAprovel 300 mg /12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.

Napi egyszeri 300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazidnál nagyobb adag alkalmazása nem ajánlott. Szükség esetén a CoAprovel kombinálható más vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Hidroklorotiazid összetevője miatt a CoAprovel nem javasolt súlyos veseműködési zavarban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) betegek számára. Ebben a betegcsoportban a kacsdiuretikumok használata előnyösebb a tiazidokkal szemben. Azoknál a vesekárosodásban szenvedő betegnél, akiknél a kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A CoAprovel nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára. A tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú betegeknél. Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeknél a CoAprovel adagjának módosítására nincs szükség (lásd 4.3 pont).

Idősek

A CoAprovel adagjának módosítására időseknél nincs szükség.

Gyermekek és serdülők

A CoAprovel nem javasolt gyermekek és serdülőkorúak számára, mert biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy más szulfonamidszármazékkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamidszármazék)
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont)
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc)
- Refrakter hypokalaemia, hyperkalcaemia
- Súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis és cholestasis
- A CoAprovel egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hipotenzió - Volumen-hiányos betegek: a CoAprovel alkalmazása ritkán járt együtt szimptómás hipotenzióval olyan hipertóniás betegeknél, akiknél nem álltak fenn a hipotenzió egyéb rizikófaktorai. Szimptómás hipotenzió előfordulása olyan betegeknél várható, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátrium-hiányosak. A CoAprovel-terápia megkezdése előtt ezeket az állapotokat rendezni kell.

Arteria renalis stenosis - renovascularis hipertónia: a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség veszélye fokozódik, ha kétoldali artéria renalis stenosisban vagy soliter vese artériájának stenosisában szenvedő betegeket angiotenzin-konvertáló enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor antagonistákkal kezelnek. Bár ezt CoAprovel-lel kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha a CoAprovel-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszint rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átültetett betegek CoAprovel-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat. A CoAprovel nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.3 pont). Tiazid diuretikumokhoz társuló azotémia előfordulhat csökkent veseműködésű betegeknél. Azoknál a beszűkült vesefunkciójú betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-e ≥ 30 ml/perc nincs

szükség az adag módosítására. Azonban enyhe vagy mérsékelt vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc, de < 60 ml/perc) ez a fix dózisu kombináció óvatosan alkalmazandó.

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádja: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hipotenzió, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteszes nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Májkárosodás: a tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél, mivel a folyadék- és elektrolitegyensúly kisebb változásai is felgyorsíthatják a májkóma kialakulását. Májkárosodásban szenvedő betegek CoAprovel-kezelésével kapcsolatban nincsenek klinikai tapasztalatok.

Aorta és mitralis billentyű stenosis obstruktív hypertrophias cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban vagy obstruktív hypertrophias cardiomyopathiában szenvedő betegekben.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin-rendszer gátlásán keresztül ható antihipertenzív gyógyszerekre. Ezért CoAprovel alkalmazása nem javasolt.

Metabolikus és endokrin hatások: a tiazid-terápia csökkentheti a glükóztoleranciát. Látens diabetes mellitus tiazid-terápia alatt manifesztálódhat. Az irbezartán hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inzulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

A tiazid diuretikus terápiát a koleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése kísérte. Azonban a CoAprovel-ben lévő 12,5 mg adag esetében csekély hatásról számoltak be, vagy egyáltalán nem fordult elő.

Egyes tiazid-terápiában részesülő betegeknél előfordulhat hyperuricaemia, vagy gyorsíthatja a köszvény kialakulását.

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavara: mint minden diuretikus terápiában részesülő beteg esetében, a szérum elektrolitokat megfelelő időközönként rendszeresen ellenőrizni kell.

A tiazidok, beleértve a hidroklorotiazidot, a folyadék- vagy elektrolit-egyensúly zavarát (hypokalaemia, hyponatraemia, hypochloraeiás alkalosis) okozhatják. A folyadék- vagy elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának figyelmeztető jelei szájszárazság, szomjúság, gyengeség, letargia, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcsök, izomfáradtság, hipotenzió, oliguria, tachycardia, valamint gastrointestinalis zavarok, mint hányinger vagy hányás.

Bár hypokalaemia kialakulhat a tiazid diuretikumok alkalmazása mellett, az irbezartán egyidejű alkalmazása csökkentheti a diuretikumok okozta hypokalaemiát. A hypokalaemia rizikója a legnagyobb májcirrhosisban, nagyfokú diurézis esetén, nem megfelelő orális elektrolitpótlás esetén, és egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH-kezelésben részesülő betegekben. Ezzel szemben a CoAprovel irbezartán összetevőjének hatása következtében hyperkalaemia fordulhat elő, különösen vesekárosodás és/vagy szívelégtelenség, ill. diabetes mellitus fennállása esetén. A szérum káliumszint ellenőrzése javasolt a fenti kockázati tényezők fennállása esetén. Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótlókat vagy káliumtartalmú sópótlókat óvatosan kell együtt adagolni CoAprovel-lel (lásd 4.5 pont).

Nincs bizonyíték arra, hogy az irbezartán csökkentené vagy kivédené a diuretikumok okozta hyponatraemiát. A kloriddeficit általában enyhe, és rendszerint nem szorul kezelésre.

A tiazidok csökkenthetik a kalcium vizelettel történő kiválasztását, és a szérum kalcium időszakos és enyhe emelkedését okozhatják a kalciumanyagcsere ismert rendellenességeinek hiánya esetén is. Jelentős hypercalcaemia rejtett hyperparathyroidismus jele lehet. A mellékpajzsmirigy működés vizsgálata előtt a tiazid-kezelést félbe kell szakítani.

A tiazidokról kimutatták, hogy fokozzák a magnézium vizelettel történő kiválasztását, ami hypomagnesaemiához vezethet.

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval [többek között a CoAprovel-lel] kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását után megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a CoAprovel-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Lítium: a lítium és a CoAprovel kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Dopping vizsgálat: e gyógyszer hidroklorotiazid tartalma a doppingvizsgálat pozitív analitikai eredményét okozhatja.

Általánosságok: olyan betegekben, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenségben vagy vesekárosodásban, beleértve az arteria renalis stenosisban szenvedő betegeket), az e rendszert befolyásoló angiotenzin-konvertáló-enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal végzett kezelés akut hipotenzió, azotémia, oliguria vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás cardialis vagy ischaemiás cerebrovascularis betegségekben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Hidroklorotiaziddal szembeni túlérzékenységi reakciók nagyobb valószínűséggel fordulhatnak elő olyan betegekben, akiknek kórtörténetében allergia vagy asthma bronchiale szerepel.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban beszámoltak a szisztémás lupus erythematosus súlyosbodásáról vagy aktiválódásáról.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban fotoszenzitív reakciókról számoltak be (lásd 4.8). Amennyiben a kezelés ideje alatt fotoszenzitív reakció fordul elő, a kezelés felfüggesztése javasolt. Amennyiben a diuretikum újbóli alkalmazása indokolt, a nap- illetve a mesterséges UV-sugárzásnak kitett területek védelme ajánlott.

Terhesség angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más, antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Choroidealis effusio, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma: szulfonamid gyógyszerek vagy szulfonamid-származék gyógyszerek idioszinkráziás reakciót képesek előidézni, ami látótérkieséssel járó choroidealis effusiót, átmeneti myopiát és akut zárt zugú glaucomát okoz. Jóllehet a hidroklorotiazid egy szulfonamid, eddig az akut zárt zugú glaucomának csak izolált eseteiről számoltak be a hidroklorotiaziddal. A tünetek közé tartoznak a látásélesség-csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a gyógyszer adásának elkezdése után órákon - heteken belül

jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a gyógyszer szedésének a lehető leghamarabb történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás kontrollálatlan marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhatnak az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia (lásd 4.8 pont).

Segédanyagok:

A CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletta laktózt tartalmaz.. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletta nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Nem melanóma típusú bőrrák: a nem melanóma típusú bőrrák (NMSC) [basalsejtes rák (BCC) és laphámsejtes rák (SCC)] megnövekedett kockázatát figyelték meg a hidroklorotiazid (HCTZ) növekvő kumulatív dózisával összefüggésben a Dán Nemzeti Rákregiszteren alapuló két epidemiológiai tanulmányban. Az NMSC lehetséges mechanizmusa a HCTZ fotoszenzitivitást okozó hatása.

A HCTZ-t szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, valamint arról, hogy rendszeresen ellenőrizzék bőrüket – különös tekintettel az esetleges új elváltozásokra – és haladéktalanul jelentsenek minden gyanús bőrelváltozást. A bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket tanáccsal kell ellátni a lehetséges megelőző intézkedésekkel, például a napfény és az UV-sugárzás korlátozásával, valamint a napfénynek való kitettség esetén a megfelelő védelem alkalmazásával kapcsolatban. A gyanús bőrelváltozásokat azonnal meg kell vizsgálni, potenciálisan beleértve a biopsziás szövettani vizsgálatokat is. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban NMSC-t diagnosztizáltak, a HCTZ használatát felül kell vizsgálni (lásd még 4.8 pont).

Akut légzőszervi toxicitás

Hidroklorotiazid bevitelét követően nagyon ritkán akut légzőszervi toxicitásról, többek között akut respirációs distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be. Pulmonális ödéma jellemzően a hidroklorotiazid bevitelét követően percek vagy órák alatt alakul ki. A jelentkezésekor fellépő tünetek közé tartozik a nehézlégzés, a láz, a légzőszervi tünetek romlása és az alacsony vérnyomás. Amennyiben felmerül az ARDS gyanúja, a CoAprovel adását le kell állítani és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Nem adható hidroklorotiazid olyan betegeknél, akiknél a hidroklorotiazid bevitelét követően korábban ARDS lépett fel.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antihipertenzív szerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttdadása fokozhatja a CoAprovel antihipertenzív hatását. Irbezartán és hidroklorotiazidot (300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazid dózisig) biztonságosan alkalmazták más vérnyomáscsökkentőkkel együtt, beleértve a kalciumcsatorna blokkolókat és a béta-adrenerg-blokkolókat. Diuretikumok nagy dózisával végzett előzetes kezelés volumendepléciót és hipotenzió kockázatát idézheti elő, ha az irbezartán terápiát tiazid diuretikummal vagy anélkül a volumendepléció előzetes korrigálása nélkül kezdik meg (lásd 4.4 pont).

Aliszkirén tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: a klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokádjával nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotenziót, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Lítium: lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazásakor a szérumban lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig az irbezartán hasonló hatását nagyon ritkán jelentették. Továbbá a tiazidok csökkentik a lítium vese clearance-ét, ezáltal a CoAprovel fokozhatja a lítium toxicitásának veszélyét, ezért a lítium és CoAprovel együttes adagolása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha mégis szükséges együttdadásuk, a szérumban lítiumszint gondos ellenőrzése ajánlott.

A káliumszintet befolyásoló gyógyszerek: a hidroklorotiazid káliumürítő hatását az irbezartán káliummegtakarító hatása gyengíti. Azonban a hidroklorotiazidnak a szérumban káliumszintre gyakorolt hatását várhatóan erősítik más káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. kaliuretikus diuretikumok, hashajtók, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G nátrium). Ezzel szemben a renin-angiotenzin rendszert gátló más gyógyszerekkel nyert tapasztalatok alapján, káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók, káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin nátrium) együttes alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedését idézheti elő. A szérumban káliumszintjének megfelelő monitorozása javasolt veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Olyan gyógyszerek, melyek hatását a szérumban káliumszint zavarai befolyásolhatják: a szérumban káliumszint időszakos monitorozása javasolt, ha a CoAprovel-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hatását a szérumban káliumszintjének zavarai befolyásolják (pl. digitálisz glikozidok, antiaritmikumok).

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II receptor antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav [> 3 g/nap] és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE-gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban káliumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek a vesefunkciója már korábban is csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen az időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdése után, valamint azt követően szabályos időközönként.

Repaglinid: az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC-értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán együttes adagolása nem befolyásolta.

Egyéb kölcsönhatások hidroklorotiaziddal: együttes adagolásuk esetén az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

Alkohol: együttladásuk fokozhatja az orthostatikus hipotóniát;

Antidiabetikus (orális gyógyszerek és inzulin): szükség lehet az antidiabetikus gyógyszerek adagjának módosítására (lásd 4.4 pont);

Kolesztiramin és kolesztipol gyanták: a hidroklorotiazid felszívódását anioncserélő gyanták jelenléte csökkenti. ACoAprovel-t ezekhez a gyógyszerekhez képest legalább 1 órával előbb vagy 4 órával később kell bevenni;

Kortikoszteroidok, ACTH: fokozhatják az elektrolitdepleciót, különösen a hypokalaemiát;

Digitálisz glikozidok: a tiazidok okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegítheti a digitálisz okozta aritmiák kialakulását (lásd 4.4 pont);

Nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek: adagolásuk egyes betegekben csökkentheti a tiazid diuretikumok diuretikus, natriuretikus és vérnyomáscsökkentő hatásait;

Presszoraminok (pl. noradrenalin): a presszoraminok hatása csökkenhet, de nem annyira, hogy kizárja alkalmazásukat;

Nem depolarizáló vázizom relaxánsok (pl. tubokurarin): a nem depolarizáló vázizom relaxánsok hatását a hidroklorotiazid fokozhatja.

Köszvény elleni gyógyszerek: szükség lehet a köszvény elleni gyógyszerek adagjainak módosítására, mivel a hidroklorotiazid növelheti a szérum húgysavszintjét. Szükség lehet a probenecid vagy a szulfipirazon adagjainak emelésére. A tiazid diuretikumok egyidejű adagolása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók gyakoriságát;

Kalciumsók: a tiazid diuretikumok a kiválasztás csökkentése következtében emelhetik a szérum kalcium szintjét. Kalciumpótlás vagy kalciummegtakarító gyógyszerek (pl. D-vitamin-kezelés) alkalmazása esetén, a kalciumszintet monitorozni kell, és a kalcium adagját ennek megfelelően kell beállítani;

Karbamazepin: karbamazepin és hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása a tünetekkel járó hyponatraemia kockázatával járt. Egyidejű alkalmazás esetén az elektrolitok szintjét monitorozni kell. Lehetőleg más csoportba tartozó diuretikumot kell alkalmazni;

Egyéb kölcsönhatások: a tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid hyperglykaemiás hatását. Antikolinerg hatású gyógyszerek (pl. atropin, beperiden) a gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés csökkentésével növelhetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását. A tiazidok fokozhatják az amantadin káros hatásainak rizikóját. A tiazidok csökkenthetik a citotoxikus gyógyszerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) vesén át történő kiválasztását, és fokozhatják myelosuppressív hatásukat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló–expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Bár az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonistá kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hipotenzió, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont).

Amennyiben az ATII-receptor antagonistá expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hipotenzió kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid terhes nőknél, különösen az első trimeszterben történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek. A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második és harmadik trimeszterben való alkalmazás megzavarhatja a magzati-placentális perfúziót, és olyan elváltozásokat okozhat a magzatnál és az újszülöttnél, mint például a sárgaság, az elektrolit-háztartás zavara és a thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhességi ödéma, terhességi hypertonia, illetve preeclampsia kezelésére a plazma térfogat csökkenésének és a placenta perfúzió csökkenésének kockázata miatt, a betegség lefolyására gyakorolt kedvező hatás nélkül.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhes nőknél a magas vérnyomás betegség kezelésére, azon ritka esetek kivételével, amikor nem áll rendelkezésre más kezelés.

Mivel a CoAprovel hidroklorotiazidot tartalmaz, alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Tervezett terhesség előtt ajánlatos más lehetséges, megfelelő kezelésre áttérni.

Szoptatás

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

Mivel a CoAprovel szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, a CoAprovel alkalmazása nem javallt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinámiai / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. A nagy adagban intenzív vizeletürítést okozó tiazidok gátolhatják a tejtermelést. A CoAprovel alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt. Ha a CoAprovel készítményt szoptatás idején alkalmazzák, az adagot a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani.

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Farmakodinámiás tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy a CoAprovel befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Irbezartán/hidroklorotiazid kombináció

A 898 hipertóniás beteg közül, akik különböző dózisu irbezartán/hidroklorotiazid kombinációt kaptak (dózistartomány: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg), 29,5% tapasztalt mellékhatásokat a placebokontrollos vizsgálatokban. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a szédülés (5,6%), fáradtság (4,9%), hányinger/hányás (1,8%) és vizeleti panaszok (1,4%) voltak. Továbbá a vér urea nitrogén- (BUN) (2,3%), kreatin kináz- (1,7%) és kreatininszint emelkedését is gyakran megfigyelték a vizsgálatok során.

Az 1. sz. táblázat összefoglalja a spontán jelentett mellékhatásokat és a placebokontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint jelölendő:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\,000 < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 < 1/1\,000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. sz. táblázat: Placebokontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások és spontán mellékhatás jelentések		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Gyakori:	a vér urea nitrogén szint, a kreatinin és a kreatinkináz szintjeinek emelkedése
	Nem gyakori:	a szérum kálium- és nátriumszintjének csökkenése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem gyakori:	syncope, hypotónia, tachycardia, oedema
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	szédülés
	Nem gyakori:	orthostatikus szédülés
	Nem ismert:	fejfájás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	tinnitus
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	hányinger/hányás
	Nem gyakori:	hasmenés
	Nem ismert:	dyspepsia, dysgeusia
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	vizeleti panaszok
	Nem ismert:	vesefunkciók romlása, beleértve a veselégtelenség egyedülálló eseteit fokozott kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont)
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem gyakori:	végtagok dagadása
	Nem ismert:	arthralgia, myalgia
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	hyperkalaemia
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	kipirulás

<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Gyakori:	fáradtság
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert	ritkán előforduló túlérzékenységi reakciók, mint például angioedema, kipirulás, urticaria
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	Nem gyakori: Nem ismert:	sárgaság hepatitis, májfunkciós rendellenességek
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	szexuális diszfunkció, libido változásai

Az egyes összetevőkkel kapcsolatos további információk: a kombinációs termékkel kapcsolatosan fent felsorolt mellékhatásokon kívül, az egyes összetevőkkel összefüggésben korábban ismertté vált mellékhatások lehetséges mellékhatásai lehetnek a CoAprovel-nek is. Az alábbi 2. és 3. sz. táblázat a CoAprovel egyes összetevőivel összefüggésben ismertté vált mellékhatásokat foglalja össze.

2 sz. táblázat: Az irbezartán önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem gyakori:	mellkasi fájdalom
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	anaemia, thrombocytopenia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	Anafilaxiás reakció, ideértve az anafilaxiás sokkot
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert	hypoglykaemia
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Ritka:	intestinalis angioedema

3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Nem ismert:	elektrolit-egyensúly zavara (beleértve hypokalaemia és hyponatraemia, lásd 4.4 pont), hyperuricaemia, glükózia, hyperglykaemia, koleszterin- és trigliceridszint emelkedése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem ismert:	ritmuszavarok
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	aplasticus anaemia, csontvelő-depresszió, neutropenia/agranulocytosis, haemolyticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	szédülés, paraesthesia, kábultság, nyugtalanság
<i>Szembetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	átmeneti homályos látás, xanthopsia, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma, choroidealis effusio
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nagyon ritka: Nem ismert:	akut respirációs distressz szindróma (ARDS) (lásd 4.4 pont) respiratorikus distressz (beleértve pneumonitis és tüdőoedema)
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	pancreatitis, anorexia, hasmenés, székrekedés, gyomorirritáció, nyálmirigy-gyulladás, étvágytalanság

<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	intersticialis nephritis, veseműködés zavara
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	anafilaxiás reakciók, toxikus epidermalis necrolysis, nekrotizáló érgyulladás (vasculitis, bőr vasculitis), lupus erythematosus-szerű bőrreakciók, cutan lupus erythematosus kiújulása, fényérzékenységi reakciók, kiütések, urticaria
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	gyengeség, izomgörcs
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	posturalis hipotenzió
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem ismert:	láz
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	Nem ismert:	sárgaság (intrahepatikus cholestaticus sárgaság)
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	Nem ismert:	depresszió, alvászavarok
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>	Nem ismert:	nem melanóma típusú bőrrák (basalsejtes rák és laphámsejtes rák)

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC): Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dóziszfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

A hidroklorotiazid dóziszfüggő mellékhatásai (különösen az elektrolit zavarok) fokozódhatnak, ha a hidroklorotiazid dózisát növelik.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A CoAprovel túlادagolásának kezelésére vonatkozó specifikus információ nem áll rendelkezésre. A beteget gondosan ellenőrizni kell, és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A kezelés módja a bevételtől eltelt időtől és a tünetek súlyosságától függ. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Aktív szén hasznos lehet a túlادagolás kezelésében. A szérum elektrolitokat és kreatinint gyakran kell ellenőrizni. Ha hipotenzió fordul elő, akkor a beteget hanyatt kell fektetni, és mielőbb só- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

Az irbezartán túlادagolásának leggyakrabban várható tünetei hipotenzió és tachycardia; Bradycardia is előfordulhat.

A hidroklorotiazid túlادagolása túlzott diurézis következtében elektrolitdeplációval (hypokalaemia, hypochloraemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túlادagolás leggyakoribb tünetei hányinger és álmoság. A hypokalaemia izomgörcsöt okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg szedett digitálisz glikozidok vagy egyes antiarrhythmás gyógyszerek alkalmazása kapcsán előforduló arrhythmákat.

Az irbezartán haemodialysissal nem távolítható el. A hidroklorotiazid haemodialysissal történő eltávolításának mértékét még nem állapították meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: angiotenzin-II -antagonisták, kombinációk
ATC kód: C09DA04.

Hatásmechanizmus

A CoAprovel egy angiotenzin-II-receptor-antagonista, az irbezartán és egy tiazid diuretikum, a hidroklorotiazid kombinációja. E hatóanyagok kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása összeadódik, így a vérnyomást nagyobb mértékben csökkentik, mint az egyes összetevők külön-külön.

Az irbezartán orálisan aktív szelektív angiotenzin-II-receptor-antagonista (AT1 altípus). Az angiotenzin-II-nek az AT1 receptor által közvetített minden hatását várhatóan blokkolja, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérum káliumszinteket monoterápiában, az ajánlott adagokban alkalmazott irbezartán nem befolyásolja jelentős mértékben azoknál a betegeknél, akiknél nem áll fenn az elektrolitegyensúly felborulásának veszélye (lásd 4.4 és 4.5 pont). Az irbezartán nem gátolja az ACE-enzimet (kinináz-II), amely az angiotenzin-II-t termeli, és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán hatásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

A hidroklorotiazid egy tiazid diuretikum. A tiazid diuretikumok antihipertenzív hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok közvetlenül a vesetubulusok elektrolit reabszorpciós mechanizmusára hatnak, és körülbelül azonos mennyiségben növelik a nátrium és klorid kiválasztását. A hidroklorotiazid diuretikus hatása csökkenti a plazmatérfogatot, fokozza a plazmarenin-aktivitást, növeli az aldoszteron kiválasztását, aminek következtében növekszik a vizelettel történő kálium és bikarbonát veszteség, és csökken a szérum káliumtartalma. Az irbezartán egyidejű adagolása – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – enyhíti az e diuretikumok okozta káliumvesztést. A hidroklorotiazid diuretikus hatása 2 órán belül alakul ki, a maximális hatás 4 óra múlva jelentkezik, és a hatás körülbelül 6-12 órán át fennmarad.

A hidroklorotiazid és irbezartán kombinációja a terápiás adagolási tartományban a vérnyomás adagolástól függő, additív csökkenését okozza. A napi egyszeri 300 mg irbezartán kiegészítve 12,5 mg hidroklorotiaziddal olyan betegeknél, akiknek a vérnyomása a monoterápiában adott 300 mg irbezartánnal nem volt megfelelően szabályozható, a diasztolés vérnyomás további, placebo-hatáson felüli csökkenését okozta, a legnagyobb csökkenés (24 órával adagolás után) 6,1 Hgmm volt. A 300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációja átlagosan 13,6/11,5 Hgmm-es a placebo-hatáson felüli szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést eredményezett.

Kevés klinikai adat alapján (22 betegből 7) azok a betegek akiknek vérnyomása a 300 mg/12,5 mg-os kombinációval nem szabályozható, reagálhatnak a kezelésre ha a dózist 300 mg/25 mg-ra emelik. Ezeknél a betegeknél további vérnyomáscsökkentő hatást figyeltek meg mind a szisztolés és a diasztolés vérnyomás értékekben (13,3 és 8,3 Hgmm).

Enyhe-, közepes fokú hipertóniában szenvedő betegeknél 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid napi egyszeri adagolása az átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomás placebohoz illesztett 12,9/6,9 Hgmm-es legnagyobb csökkenését eredményezte (24 órával az adagolás után). A maximális hatás a 3-6 óra elteltével jelentkezett. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációjának napi egyszeri adagolása a vérnyomás állandó, 24 órán túli csökkenését okozta, a szisztolés/diasztolés vérnyomás 24 órás átlagos 15,8/10,0 Hgmm-es placebo-hatáson felüli csökkenésével. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján a CoAprovel 150 mg /12,5 mg legnagyobb csökkenés és csúcshatás aránya 100%-os volt. Eseti vérnyomásmérésekkel értékelve ugyanez az érték 68% volt CoAprovel 150 mg/12,5 mg és 76%

CoAprovel 300 mg/12,5 mg esetében. A 24 órán át tartó hatás során nem figyeltek meg túlzott vérnyomáscsökkenést, még a csúcshatás idején sem, és a napi egyszeri adagolás megbízhatóan biztonságos és hatásos vérnyomáscsökkentőnek bizonyult.

Azoknál a betegeknél, akiknél 25 mg hidroklorotiazid önmagában nem volt kellően hatásos, az irbezartán hozzáadása a szisztolés/diasztolés vérnyomás átlagos 11,1/7,2 Hgmm-es további, placebo-hatáson felüli csökkenését eredményezte.

Az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása már az első adag után megfigyelhető, jelentőssé 1-2 héten belül válik; a maximális hatás 6-8 hét belül alakul ki. Hosszútávú követéses vizsgálatokban az irbezartán/hidroklorotiazid hatása egy éven át fennmaradt. Bár a CoAprovel esetében specifikusan nem vizsgálták, rebound hipertenziót sem irbezartán, sem hidroklorotiazid alkalmazásával kapcsolatban nem észleltek.

Nem vizsgálták az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának a morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatását. Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy tartós hidroklorotiazid-kezelés csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás rizikóját.

A CoAprovel-re adott reakció a kortól és nemtől független. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a fekete bőrű hipertóniás betegek észrevehetően kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha az irbezartánt alacsony dózisu hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) együtt adják, úgy a fekete bőrű betegek antihipertenzív válasza megközelíti a nem fekete bőrűekét.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 8-hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos párhuzamos karú klinikai vizsgálatban értékelték a CoAprovel hatásosságát és biztonságosságát, kezdeti terápiaként súlyos magasvérnyomásbetegségben (SeDBP, ülőhelyzetben mért vérnyomás ≥ 110 Hgmm). A 697 betegből 2:1 arányban randomizálták a betegeket irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg-ra, illetve irbezartán 150 mg-ra, majd egy hét elteltével (az alacsonyabb adagra való válasz kiértékelése előtt) szisztematikusan feltittrálták irbezartán/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg-ra illetve irbezartán 300 mg-ra.

A vizsgálatba bevont betegek 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 52,5 év volt, 13%-uk 65 éves vagy idősebb és csak a betegek 2%-a volt 75 éves vagy idősebb. A betegek 12%-a volt cukorbeteg, 34%-a hiperlipidémiás és a leggyakoribb kardiovaszkuláris állapot a stabil angina pectoris volt a betegek 3,5%-ában.

Ezen klinikai vizsgálat elsődleges célja volt összehasonlítani a betegek arányát, akiknek a SeDBP-je (ülőhelyzetben mért vérnyomása) megfelelően kontrollált volt a kezelés 5.-ik hetén. A kombinált kezelést kapó betegek negyenhét százaléka (47,2%) érte el maradékhataásként a SeDBP < 90 Hgmm-t, míg az irbezartánt kapó betegeknél ez az arány 33,2% volt ($p = 0,0005$). Az átlagos bevásárláskor mért vérnyomás kb. 172/113 Hgmm volt mindegyik kezelési csoportban, a SeSBP (ülő helyzetben mért szisztolés vérnyomás)/ SeDBP öt hét elteltével 30,8/24,0 Hgmm-rel csökkent az irbezartán/hidroklorotiazidot illetve 21,1/19,3 Hgmm-rel az irbezartánt szedő betegeknél ($p < 0,0001$).

A jelentett mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a kombinált kezelésben, illetve a monoterápiában részesülőknél. A 8-hetes gyógyszeres kezelés alatt egyik kezelt csoportból sem jelentettek eszméletvesztést. A betegek 0,6% illetve 0%-ánál hipotenziót és 2,8%, illetve 3,1%-ánál, mellékhatásként szédülést jelentettek a kombinált terápiában illetve a monoterápiában részesült betegek köréből.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádjá

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs

Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegekben végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegekben végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotenzio kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e egy standard ACE-gátló vagy egy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirénnel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén csoportban, mint a placebocsoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotenzio és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén csoportban, mint a placebocsoportban.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC):

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid HCTZ és az NMSC között. Az egyik tanulmány 71 533 BCC-ben és 8 629 SCC-ben szenvedő beteget vizsgált, a hozzájuk tartozó 1 430 833, illetve 172 462 létszámú kontrollcsoportokkal. A magas HCTZ használat (legalább 50 000 mg kumulatív dózis) kapcsolatba hozható volt a következő korrigált esélyhányados (OR) értékekkel: 1,29 (95% CI: 1,23–1,35) a BCC és 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) az SCC esetében. Mind a BCC, mind az SCC esetében egyértelmű volt a kumulatív dózis-hatás kapcsolat. Egy másik tanulmány az ajakrák (SCC) és a HCTZ közötti lehetséges összefüggést mutatta ki: 633 ajakrákkal kapcsolatos esetet hasonlítottak össze egy 63 067 létszámú kontrollcsoporttal, kockázatalapú mintavételi stratégia alkalmazásával. Kumulatív dózis-hatás kapcsolatot mutattak ki a következő korrigált OR értékkel: 2,1 (95% CI: 1,7–2,6) megemelkedett 3,9-re (3,0–4,9) magas szintű gyógyszerhasználat esetén (~25 000 mg) és az OR 7,7 (5,7–10,5) volt a legmagasabb kumulatív dózis esetén (~100 000 mg) (lásd még 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hidroklorotiazid és irbezartán együttes adagolása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Felszívódás

Az irbezartán és a hidroklorotiazid orálisan ható gyógyszerek és működésükhöz nincs szükség biotranszformációjukra. A CoAprovel orális adagolás után jól felszívódik, az irbezartán abszolút biohasznosulása 60-80%, a hidroklorotiazidé 50-80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja a CoAprovel biohasznosulását. A plazmakoncentráció csúcserőke orális adagolás után irbezartán esetén 1,5-2 óra, hidroklorotiazid esetén 1-2,5 óra.

Eloszlás

Az irbezartán plazmafehérjéhez való kötődése kb. 96%, a vér sejtsejtes elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Az irbezartán eloszlási térfogata 53-93 liter. A hidroklorotiazid 68%-ban kötődik a plazmafehérjékhez és látszólagos eloszlási térfogata 0,83-1,14 l/kg.

Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris és dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg feletti adagok orális bevétele után. Ennek mechanizmusa nem ismert. A teljes test-, ill. vese-clearance értéke 157-176 ml/perc, és 3-3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Az egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán korlátozott kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban az irbezartán kissé magasabb plazmakoncentrációit figyelték meg hipertóniás nöbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Adagmódosításra nöbetegekben nincs szükség. Az irbezartán AUC-és C_{max} - értékei szintén valamivel magasabbak voltak idősekben (> 65 éves), mint fiatalokban (18-40 éves). Azonban a terminális felezési idő nem különbözött lényegesen. Dózismódosításra idősek esetében nincs szükség. A hidroklorotiazid átlagos plazmafelezési ideje a jelentések szerint 5-15 óra.

Biotranszformáció

^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80-85%-a változatlan irbezartánnak tulajdonítható. Az irbezartánt glükuronid konjugáció és oxidáció révén a máj metabolizálja. A fő keringő metabolit az irbezartán-glükuronid (körülbelül 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint az irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 izoenzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai mind biliáris, mind renális úton kiválasztódnak. ^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolása után a radioaktivitás mintegy 20%-a van jelen a vizeletben, a többi a székletben. Az adag kevesebb mint 2%-a a vizeletben változatlan irbezartán alakjában választódik ki. A hidroklorotiazid nem metabolizálódik, hanem gyorsan eliminálódik a veséken keresztül. Az orális adag legalább 61%-a 24 órán belül változatlan alakban ürül. A hidroklorotiazid átjut a placentán, de nem hatol át a vér-agy gáton, és kiválasztódik az anyatejbe.

Vesekárosodás

Vesekárosodott vagy haemodialízisben részesülő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak jelentősen. Az irbezartán haemodialízissel nem távolítható el. Azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance értéke < 20 ml/perc, a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje 21 órára nőtt.

Májkárosodás

Enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem módosulnak jelentősen. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Irbezartán/hidroklorotiazid

A patkányokkal és makákókkal végzett, legfeljebb 6 hónapig tartó vizsgálatokban kapott eredmények azt mutatták, hogy a kombináció alkalmazása nem növelte az egyes komponensek jelentett toxicitásait, és nem idézett elő új toxicitást. Továbbá toxikológiai szinergista hatást nem észleltek.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombinációval mutagenitásra vagy klasztogenitásra utaló jeleket nem találtak. Az irbezartán és hidroklorotiazid kombináció karcinogén potenciálját állatkísérletekben nem vizsgálták.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció termékenységre gyakorolt hatását állatoknál nem vizsgálták. Nem észleltek teratogén hatást patkányoknál, amikor irbezartán és hidroklorotiazid kombinációját az anyára toxikus dózisokban alkalmazták.

Irbezartán

Nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban az irbezartán nagy dózisa a vörösvértest paraméterek csökkenését okozták. Nagyon nagy dózisokban patkányoknál és makákóknál a vese degeneratív elváltozásait okozta (mint például intersticiális nephritis, tubulus dystensio, bazofil festődésű tubulusok, a plazma karbamid- és kreatininkoncentrációjának emelkedése), amelyeket az irbezartán hipotenzív hatása következtében csökkent veseperfúciónak tulajdonítanak. Az irbezartán továbbá a juxtaglomerularis sejtek hyperplasiájá/hypertrophiáját okozta. Ezt a változást az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonítják, amelynek klinikai relevanciája kicsi.

Mutagenitás, klasztogenitás vagy karcinogenitás jeleit nem észlelték.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet. Állatkísérletekben az irbezartán patkány foetusoknál átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence kavitáció, hidroureter vagy subcutan oedema), amelyek születés után megszűntek. Nyulaknál, az anyákra jelentősen toxikus dózisok, beleértve halálos dózisokat is, hatására vetélést vagy a magzat korai felszívódását észleltek. Teratogén hatást sem patkánynál sem nyúlánál nem figyeltek meg. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúl magzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Hidroklorotiazid

A genotoxikus vagy karcinogén hatással kapcsolatban ellentmondó eredményeket figyeltek meg néhány kísérleti modellen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mikrokristályos cellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát
Hidrofil kolloid szilícium-dioxid
Hidegen duzzadó kukoricakeményítő
Vörös- és sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
28 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
56 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
98 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
56×1 tabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. október 15.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. október 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

38,5 mg laktóz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Barackszínű, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2875 szám bevéséssel ellátott tablett.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése.

Ez a fix adagú kombináció azon felnőtt betegek számára javallott, akiknek vérnyomása monoterápiában alkalmazott irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal nem szabályozható megfelelően (lásd 5.1 pont)

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A CoAprovel naponta egyszer, étkezés közben, vagy attól függetlenül szedhető.

Ajánlott az egyes összetevőkkel (irbezartán és hidroklorotiazid) külön-külön elvégezni a szükséges adag meghatározását.

Ha klinikailag indokolt, monoterápiáról a fix kombinációra történő közvetlen áttérés is megfontolható az alábbiak szerint:

- ☐ A CoAprovel 150 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan hidroklorotiaziddal vagy 150 mg irbezartánnal nem szabályozható megfelelően;
- ☐ A CoAprovel 300 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan 300 mg irbezartánnal vagy CoAprovel 150 mg/12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.
- ☐ A CoAprovel 300 mg/25 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása CoAprovel 300 mg/12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.

Napi egyszeri 300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazidnál nagyobb adag alkalmazása nem ajánlott. Szükség esetén a CoAprovel kombinálható más vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Hidroklorotiazid összetevője miatt a CoAprovel nem javasolt súlyos veseműködési zavarban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) betegek számára. Ebben a betegcsoportban a kacsdiuretikumok használata előnyösebb a tiazidokkal szemben. Azoknál a vesekárosodásban szenvedő betegnél, akiknél a kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A CoAprovel nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára. A tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú betegeknél. Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeknél a CoAprovel adagjának módosítására nincs szükség (lásd 4.3 pont).

Idősek

A CoAprovel adagjának módosítására időseknél nincs szükség.

Gyermekek és serdülők

A CoAprovel nem javasolt gyermekek és serdülőkorúak számára, mert biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy más szulfonamidszármazékkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamidszármazék)
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont)
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc)
- Refrakter hypokalaemia, hyperkalcaemia
- Súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis és cholestasis
- A CoAprovel egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hipotenzió - Volumen-hiányos betegek: a CoAprovel alkalmazása ritkán járt együtt szimptómás hipotenzióval olyan hipertóniás betegekben, akiknél nem álltak fenn a hipotenzió egyéb rizikófaktorai. Szimptómás hipotenzió előfordulása olyan betegeknél várható, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátrium-hiányosak. A CoAprovel-terápia megkezdése előtt ezeket az állapotokat rendezni kell.

Arteria renalis stenosis - renovascularis hipertónia: a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség veszélye fokozódik, ha kétoldali artéria renalis stenosisban vagy soliter vese artériájának stenosisában szenvedő betegeket angiotenzin-konvertáló enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor antagonistákkal kezelnek. Bár ezt CoAprovel-lel kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha a CoAprovel-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszint rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek CoAprovel-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat. A CoAprovel nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.3 pont). Tiazid diuretikumokhoz társuló azotémia előfordulhat csökkent veseműködésű betegeknél. Azoknál a beszűkült vesefunkciójú betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-e ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására. Azonban enyhe vagy mérsékelt

vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc, de < 60 ml/perc) ez a fix dózisú kombináció óvatosan alkalmazandó.

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádjá: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hipotenzió, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokkad kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteszes nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Májkárosodás: a tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél, mivel a folyadék- és elektrolitegyensúly kisebb változásai is felgyorsíthatják a májkóma kialakulását. Májkárosodásban szenvedő betegek CoAprovel-kezelésével kapcsolatban nincsenek klinikai tapasztalatok.

Aorta és mitralis billentyű stenosis obstruktív hypertrophias cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban vagy obstruktív hypertrophias cardiomyopathiában szenvedő betegekben.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin-rendszer gátlásán keresztül ható antihipertenzív gyógyszerekre. Ezért CoAprovel alkalmazása nem javasolt.

Metabolikus és endokrin hatások: a tiazid-terápia csökkentheti a glükóztoleranciát. Látens diabetes mellitus tiazid-terápia alatt manifesztálódhat. Az irbezartán hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inzulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

A tiazid diuretikus terápiát a koleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése kísérte. Azonban a CoAprovel-ben lévő 12,5 mg adag esetében csekély hatásról számoltak be, vagy egyáltalán nem fordult elő.

Egyes tiazid-terápiában részesülő betegeknél előfordulhat hyperuricaemia, vagy gyorsíthatja a köszvény kialakulását.

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavara: mint minden diuretikus terápiában részesülő beteg esetében, a szérum elektrolitokat megfelelő időközönként rendszeresen ellenőrizni kell.

A tiazidok, beleértve a hidroklorotiazidot, a folyadék- vagy elektrolit-egyensúly zavarát (hypokalaemia, hyponatraemia, hypochloraeiás alkalosis) okozhatják. A folyadék- vagy elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának figyelmeztető jelei szájszárazság, szomjúság, gyengeség, letargia, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcsök, izomfáradtság, hipotenzió, oliguria, tachycardia, valamint gastrointestinalis zavarok, mint hányinger vagy hányás.

Bár hypokalaemia kialakulhat a tiazid diuretikumok alkalmazása mellett, az irbezartán egyidejű alkalmazása csökkentheti a diuretikumok okozta hypokalaemiát. A hypokalaemia rizikója a legnagyobb májcirrhosisban, nagyfokú diurézis esetén, nem megfelelő orális elektrolitpótlás esetében, és egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH-kezelésben részesülő betegekben. Ezzel szemben a CoAprovel irbezartán összetevőjének hatása következtében hyperkalaemia fordulhat elő, különösen vesekárosodás és/vagy szívelégtelenség, ill. diabetes mellitus fennállása esetén. A szérum káliumszint ellenőrzése javasolt a fenti kockázati tényezők fennállása esetén. Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótlókat vagy káliumtartalmú sópótlókat óvatosan kell együtt adagolni CoAprovel-lel (lásd 4.5 pont).

Nincs bizonyíték arra, hogy az irbezartán csökkentené vagy kivédené a diuretikumok okozta hyponatraemiát. A kloriddeficit általában enyhe, és rendszerint nem szorul kezelésre.

A tiazidok csökkenthetik a kalcium vizelettel történő kiválasztását, és a szérumban kalcium időszakos és enyhe emelkedését okozhatják a kalciumanyagcsere ismert rendellenességeinek hiánya esetén is. Jelentős hypercalcaemia rejtett hyperparathyroidismus jele lehet. A mellékpajzsmirigy működés vizsgálata előtt a tiazid-kezelést félbe kell szakítani.

A tiazidokról kimutatták, hogy fokozzák a magnézium vizelettel történő kiválasztását, ami hypomagnesaemiához vezethet.

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval [többek között a CoAprovel-lel] kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a CoAprovel-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Lítium: a lítium és a CoAprovel kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Dopping vizsgálat: e gyógyszer hidroklorotiazid tartalma a doppingvizsgálat pozitív analitikai eredményét okozhatja.

Általánosságok: olyan betegekben, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenségben vagy vesekárosodásban, beleértve az arteria renalis stenosisban szenvedő betegeket), az e rendszert befolyásoló angiotenzin-konvertáló-enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal végzett kezelés akut hipotenzió, azotémia, oliguria vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás cardialis vagy ischaemiás cerebrovascularis betegségekben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Hidroklorotiaziddal szembeni túlérzékenységi reakciók nagyobb valószínűséggel fordulhatnak elő olyan betegekben, akiknek kórtörténetében allergia vagy asthma bronchiale szerepel.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban beszámoltak a szisztémás lupus erythematosus súlyosbodásáról vagy aktiválódásáról.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban fotoszenzitív reakciókról számoltak be (lásd 4.8). Amennyiben a kezelés ideje alatt fotoszenzitív reakció fordul elő, a kezelés felfüggesztése javasolt. Amennyiben a diuretikum újbóli alkalmazása indokolt, a nap- illetve a mesterséges UV-sugárzásnak kitett területek védelme ajánlott.

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Choroidealis effusio, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma: szulfonamid gyógyszerek vagy szulfonamid-származék gyógyszerek idioszinkráziás reakciót képesek előidézni, ami látótérkieséssel járó choroidealis effusiót, átmeneti myopiát és akut zárt zugú glaucomát okoz. Jóllehet a hidroklorotiazid egy szulfonamid, eddig az akut zárt zugú glaucomának csak izolált eseteiről számoltak be a hidroklorotiaziddal. A tünetek közé tartoznak a látásélesség-csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a gyógyszer adásának elkezdése után órákon - heteken belül

jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a gyógyszer szedésének a lehető leghamarabb történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás kontrollálatlan marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhatnak az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia (lásd 4.8 pont).

Segédanyagok

A CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmtabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmtabletta nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Nem melanóma típusú bőrrák: a nem melanóma típusú bőrrák (NMSC) [basalsejtes rák (BCC) és laphámsejtes rák (SCC)] megnövekedett kockázatát figyelték meg a hidroklorotiazid (HCTZ) növekvő kumulatív dózisával összefüggésben a Dán Nemzeti Rákregiszteren alapuló két epidemiológiai tanulmányban. Az NMSC lehetséges mechanizmusa a HCTZ fotoszenzitivitást okozó hatása. A HCTZ-t szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, valamint arról, hogy rendszeresen ellenőrizzék bőrüket – különös tekintettel az esetleges új elváltozásokra – és haladéktalanul jelentsenek minden gyanús bőrelváltozást. A bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket tanáccsal kell ellátni a lehetséges megelőző intézkedésekkel, például a napfény és az UV-sugárzás korlátozásával, valamint a napfénynek való kitettség esetén a megfelelő védelem alkalmazásával kapcsolatban. A gyanús bőrelváltozásokat azonnal meg kell vizsgálni, potenciálisan beleértve a biopsziás szövettani vizsgálatokat is. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban NMSC-t diagnosztizáltak, a HCTZ használatát felül kell vizsgálni (lásd még 4.8 pont).

Akut légzőszervi toxicitás

Hidroklorotiazid bevitelét követően nagyon ritkán akut légzőszervi toxicitásról, többek között akut respirációs distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be. Pulmonális ödéma jellemzően a hidroklorotiazid bevitelét követően percek vagy órák alatt alakul ki. A jelentkezésekor fellépő tünetek közé tartozik a nehézlégzés, a láz, a légzőszervi tünetek romlása és az alacsony vérnyomás. Amennyiben felmerül az ARDS gyanúja, a CoAprovel adását le kell állítani és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Nem adható hidroklorotiazid olyan betegeknél, akiknél a hidroklorotiazid bevitelét követően korábban ARDS lépett fel.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antihipertenzív szerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttdadása fokozhatja a CoAprovel antihipertenzív hatását. Irbezartán és hidroklorotiazidot (300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazid dózisig) biztonságosan alkalmazták más vérnyomáscsökkentőkkel együtt, beleértve a kalciumcsatorna blokkolókat és a béta-adrenerg-blokkolókat. Diuretikumok nagy dózisával végzett előzetes kezelés volumendepléciót és hipotenzió kockázatát idézheti elő, ha az irbezartán terápiát tiazid diuretikummal vagy anélkül a volumendepléció előzetes korrigálása nélkül kezdik meg (lásd 4.4 pont).

Aliszkirén tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: a klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokádjá nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotenziót, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Lítium: lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazásakor a szérums lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig az irbezartán hasonló hatását nagyon ritkán jelentették. Továbbá a tiazidok csökkentik a lítium vese clearance-ét, ezáltal a CoAprovel fokozhatja a lítium toxicitásának veszélyét, ezért a lítium és CoAprovel együttes adagolása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha mégis szükséges együttdadásuk, a szérums lítiumszint gondos ellenőrzése ajánlott.

A káliumszintet befolyásoló gyógyszerek: a hidroklorotiazid káliumürítő hatását az irbezartán káliummegtakarító hatása gyengíti. Azonban a hidroklorotiazidnak a szérumban káliumszintre gyakorolt hatását várhatóan erősítik más káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. kaliuretikus diuretikumok, hashajtók, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G nátrium). Ezzel szemben a renin-angiotenzin rendszert gátló más gyógyszerekkel nyert tapasztalatok alapján, káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók, káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin nátrium) együttes alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedését idézheti elő. A szérumban káliumszintjének megfelelő monitorozása javasolt veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Olyan gyógyszerek, melyek hatását a szérumban káliumszint zavarai befolyásolhatják: a szérumban káliumszint időszakos monitorozása javasolt, ha a CoAprovel-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hatását a szérumban káliumszintjének zavarai befolyásolják (pl. digitálisz glikozidok, antiaritmikumok).

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II receptor antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilsalicilsav [> 3 g/nap] és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE-gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban káliumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek a vesefunkciója már korábban is csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen az időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdése után valamint azt követően szabályos időközönként.

Repaglinid: az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC-értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán együttes adagolása nem befolyásolta.

Egyéb kölcsönhatások hidroklorotiaziddal: együttes adagolásuk esetén az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

Alkohol: együttes adagolásuk fokozhatja az orthostatikus hipotóniát;

Antidiabetikus gyógyszerek (orális gyógyszerek és inzulin): szükség lehet az antidiabetikus gyógyszerek adagjának módosítására (lásd 4.4 pont);

Kolesztiramin és kolesztipol gyanták: a hidroklorotiazid felszívódását anioncserélő gyanták jelenléte csökkenti. ACoAprovel-t ezekhez a gyógyszerekhez képest legalább 1 órával előbb vagy 4 órával később kell bevenni;

Kortikoszteroidok, ACTH: fokozhatja az elektrolitdepleciót, különösen a hypokalaemiát;

Digitálisz glikozidok: a tiazidok okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegítheti a digitálisz okozta aritmiák kialakulását (lásd 4.4 pont);

Nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek: adagolásuk egyes betegekben csökkentheti a tiazid diuretikumok diuretikus, natriuretikus és vérnyomáscsökkentő hatásait;

Presszoraminok (pl. noradrenalin): a presszoraminok hatása csökkenhet, de nem annyira, hogy kizárja alkalmazásukat;

Nem depolarizáló vázizom relaxánsok (pl. tubokurarin): a nem depolarizáló vázizom relaxánsok hatását a hidroklorotiazid fokozhatja.

Köszvény elleni gyógyszerek: szükség lehet a köszvény elleni gyógyszerek adagjainak módosítására, mivel a hidroklorotiazid növelheti a szérum húgysavszintjét. Szükség lehet a probenecid vagy a szulfipirazon adagjainak emelésére. A tiazid diuretikumok egyidejű adagolása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók gyakoriságát;

Kalciumsók: a tiazid diuretikumok a kiválasztás csökkentése következtében emelhetik a szérum kalcium szintjét. Kalciumpótlás vagy kalciummegtakarító gyógyszerek (pl. D-vitamin-kezelés) alkalmazása esetén, a kalciumszintet monitorozni kell, és a kalcium adagját ennek megfelelően kell beállítani;

Karbamazepin: karbamazepin és hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása a tünetekkel járó hyponatraemia kockázatával járt. Egyidejű alkalmazás esetén az elektrolitok szintjét monitorozni kell. Lehetőleg más csoportba tartozó diuretikumot kell alkalmazni;

Egyéb kölcsönhatások: a tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid hyperglykaemiás hatását. Antikolinerg hatású gyógyszerek (pl. atropin, beperiden) a gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés csökkentésével növelhetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását. A tiazidok fokozhatják az amantadin káros hatásainak rizikóját. A tiazidok csökkenthetik a citotoxikus gyógyszerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) vesén át történő kiválasztását, és fokozhatják myelosuppressív hatásukat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló–expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Bár az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átcsoportosítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonistá kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hipotenzió, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont).

Amennyiben az ATII-receptor antagonistá expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hipotenzió kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid terhes nőknél, különösen az első trimeszterben történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek. A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második és harmadik trimeszterben való alkalmazás megzavarhatja a magzati-placentális perfúziót, és olyan elváltozásokat okozhat a magzatnál és az újszülöttnél, mint például a sárgaság, az elektrolit-háztartás zavara és a thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhességi ödéma, terhességi hypertonia, illetve preeclampsia kezelésére a plazma térfogat csökkenésének és a placenta perfúzió csökkenésének kockázata miatt, a betegség lefolyására gyakorolt kedvező hatás nélkül.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhes nőknél a magas vérnyomás betegség kezelésére, azon ritka esetek kivételével, amikor nem áll rendelkezésre más kezelés.

Mivel a CoAprovel hidroklorotiazidot tartalmaz, alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Tervezett terhesség előtt ajánlatos más lehetséges, megfelelő kezelésre áttérni.

Szoptatás

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

Mivel a CoAprovel szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, a CoAprovel alkalmazása nem javallt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai –a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinámiai / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. A nagy adagban intenzív vizeletürítést okozó tiazidok gátolhatják a tejtermelést. A CoAprovel alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt. Ha a CoAprovel készítményt szoptatás idején alkalmazzák, az adagot a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani.

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Farmakodinámiás tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy a CoAprovel befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Irbezartán/hidroklorotiazid kombináció

A 898 hipertóniás beteg közül, akik különböző dózisu irbezartán/hidroklorotiazid kombinációt kaptak (dózistartomány: 37,5 mg/6,25 mg – 300 mg/25 mg), 29,5% tapasztalt mellékhatásokat a placebokontrollos vizsgálatokban. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a szédülés (5,6%), fáradtság (4,9%), hányinger/hányás (1,8%) és vizeleti panaszok (1,4%) voltak. Továbbá a vér urea nitrogén- (BUN) (2,3%), kreatin kináz- (1,7%) és kreatininszint emelkedését is gyakran megfigyelték a vizsgálatok során.

Az 1. sz. táblázat összefoglalja a spontán jelentett mellékhatásokat és a placebokontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint jelölendő:

nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\,000$ – $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1\,000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. sz. táblázat: Placebokontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások és spontán mellékhatás jelentések		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Gyakori:	a vér urea nitrogén szint, a kreatinin és a kreatinkináz szintjeinek emelkedése
	Nem gyakori:	a szérum kálium- és nátriumszintjének csökkenése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem gyakori:	syncope, hypotónia, tachycardia, oedema
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	szédülés
	Nem gyakori:	orthostatikus szédülés
	Nem ismert:	fejfájás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	tinnitus
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	hányinger/hányás
	Nem gyakori:	hasmenés
	Nem ismert:	dyspepsia, dysgeusia
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek :</i>	Gyakori:	vizeleti panaszok
	Nem ismert:	vesefunkciók romlása, beleértve a veselégtelenség egyedülálló eseteit fokozott kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont)
<i>A csont és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem gyakori:	végtagok dagadása
	Nem ismert:	arthralgia, myalgia
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	hyperkalaemia
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	kipirulás

<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Gyakori:	fáradtság
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert	ritkán előforduló túlérzékenységi reakciók, mint például angioedema, kipirulás, urticaria
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	Nem gyakori: Nem ismert:	sárgaság hepatitis, májfunkciós rendellenességek
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	szexuális diszfunkció, libido változásai

Az egyes összetevőkkel kapcsolatos további információk: a kombinációs termékkel kapcsolatosan fent felsorolt mellékhatásokon kívül, az egyes összetevőkkel összefüggésben korábban ismertté vált mellékhatások lehetséges mellékhatásai lehetnek a CoAprovel-nek is. Az alábbi 2. és 3. sz. táblázat a CoAprovel egyes összetevőivel összefüggésben ismertté vált mellékhatásokat foglalja össze.

2 sz. táblázat: Az irbezartán önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem gyakori:	mellkasi fájdalom
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	anaemia, thrombocytopenia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	Anafilaxiás reakció, ideértve az anafilaxiás sokkot
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert	hypoglykaemia
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Ritka:	intestinalis angioedema

3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Nem ismert:	elektrolit-egyensúly zavara (beleértve hypokalaemia és hyponatraemia, lásd 4.4 pont), hyperuricaemia, glükózuria, hyperglykaemia, koleszterin- és trigliceridszint emelkedése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem ismert:	ritmuszavarok
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	aplasticus anaemia, csontvelő-depresszió, neutropenia/agranulocytosis, haemolyticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	szédülés, paraesthesia, kábultság, nyugtalanság
<i>Szembetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	átmeneti homályos látás, xanthopsia, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma, choroidealis effusio
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nagyon ritka: Nem ismert:	akut respirációs distressz szindróma (ARDS) (lásd 4.4 pont) respiratorikus distress (beleértve pneumonitis és tüdőoedema)
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	pancreatitis, anorexia, hasmenés, székrekedés, gyomorirritáció, nyálmirigy-gyulladás, étvágytalanság
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	intersticiális nephritis, veseműködés zavara

<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	anafilaxiás reakciók, toxikus epidermalis necrolysis, nekrotizáló érgyulladás (vasculitis, bőr vasculitis), lupus erythematosus-szerű bőrreakciók, cutan lupus erythematosus kiújulása, fényérzékenységi reakciók, kiütések, urticaria
<i>A csont és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	gyengeség, izomgörcs
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	posturalis hipotenzió
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem ismert:	láz
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	Nem ismert:	sárgaság (intrahepatikus cholestaticus sárgaság)
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	Nem ismert:	depresszió, alvászavarok
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>	Nem ismert:	nem melanóma típusú bőrrák (basalsejtes rák és laphámsejtes rák)

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC): Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

A hidroklorotiazid dózisfüggő mellékhatásai (különösen az elektrolit zavarok) fokozódhatnak, ha a hidroklorotiazid dózisát növelik.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A CoAprovel túladagolásának kezelésére vonatkozó specifikus információ nem áll rendelkezésre. A beteget gondosan ellenőrizni kell, és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A kezelés módja a bevételtől eltelt időtől és a tünetek súlyosságától függ. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Aktív szén hasznos lehet a túladagolás kezelésében. A szérum elektrolitokat és kreatinint gyakran kell ellenőrizni. Ha hipotenzió fordul elő, akkor a beteget hanyatt kell fektetni, és mielőbb só- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

Az irbezartán túladagolásának leggyakrabban várható tünetei hipotenzió és tachycardia. Bradycardia is előfordulhat.

A hidroklorotiazid túladagolása túlzott diurézis következtében elektrolitdeplációval (hypokalaemia, hypochloraemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünetei hányinger és álmosság. A hypokalaemia izomgörcsöt okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg szedett digitálisz glikozidok vagy egyes antiarrhythmás gyógyszerek alkalmazása kapcsán előforduló arrhythmákat.

Az irbezartán haemodialysissel nem távolítható el. A hidroklorotiazid haemodialysissel történő eltávolításának mértékét még nem állapították meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: angiotenzin-II -antagonisták, kombinációk
ATC kód: C09DA04.

Hatásmechanizmus

A CoAprovel egy angiotenzin-II-receptor-antagonista, az irbezartán és egy tiazid diuretikum, a hidroklorotiazid kombinációja. E hatóanyagok kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása összeadódik, így a vérnyomást nagyobb mértékben csökkentik, mint az egyes összetevők külön-külön.

Az irbezartán orálisan aktív szelektív angiotenzin-II-receptor-antagonista (AT1 altípus). Az angiotenzin-II-nek az AT1 receptor által közvetített minden hatását várhatóan blokkolja, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérumban káliumszinteket monoterápiában, az ajánlott adagokban alkalmazott irbezartán nem befolyásolja jelentős mértékben azoknál a betegeknél, akiknél nem áll fenn az elektrolitegyensúly felborulásának veszélye (lásd 4.4 és 4.5 pont). Az irbezartán nem gátolja az ACE-enzimet (kinináz-II), amely az angiotenzin-II-t termeli, és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán hatásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

A hidroklorotiazid egy tiazid diuretikum. A tiazid diuretikumok antihipertenzív hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok közvetlenül a vesetubulusok elektrolit reabszorpciójának mechanizmusára hatnak, és körülbelül azonos mennyiségben növelik a nátrium és klorid kiválasztását. A hidroklorotiazid diuretikus hatása csökkenti a plazmatérfogatot, fokozza a plazma renin-aktivitást, növeli az aldoszteron kiválasztását, aminek következtében növekszik a vizelettel történő kálium és bikarbonát veszteség, és csökken a szérumban káliumtartalom. Az irbezartán egyidejű adagolása – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – enyhíti az e diuretikumok okozta káliumvesztést. A hidroklorotiazid diuretikus hatása 2 órán belül alakul ki, a maximális hatás 4 óra múlva jelentkezik, és a hatás körülbelül 6-12 órán át fennmarad.

A hidroklorotiazid és irbezartán kombinációja a terápiás adagolási tartományban a vérnyomás adagolástól függő, additív csökkenést okozza. A napi egyszeri 300 mg irbezartán kiegészítve 12,5 mg hidroklorotiaziddal olyan betegeknél, akiknek a vérnyomása a monoterápiában adott 300 mg irbezartánnal nem volt megfelelően szabályozható, a diasztolés vérnyomás további, placebo-hatáson felüli csökkenését okozta, a legnagyobb csökkenés (24 órával adagolás után) 6,1 Hgmm volt. A 300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációja átlagosan 13,6/11,5 Hgmm-es a placebo-hatáson felüli szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést eredményezett.

Kevés klinikai adat alapján (22 betegből 7) azok a betegek, akiknek vérnyomása a 300 mg/12,5 mg-os kombinációval nem szabályozható, reagálhatnak a kezelésre ha a dózist 300 mg/25 mg-ra emelik. Ezeknél a betegeknél további vérnyomáscsökkentő hatást figyeltek meg mind a szisztolés és a diasztolés vérnyomás értékekben (13,3 és 8,3 Hgmm).

Enyhe-, közepes fokú hipertóniában szenvedő betegeknél 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid napi egyszeri adagolása az átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomás placebohoz illesztett 12,9/6,9 Hgmm-es legnagyobb csökkenését eredményezte (24 órával az adagolás után). A maximális hatás a 3-6 óra elteltével jelentkezett. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációjának napi egyszeri adagolása a vérnyomás állandó, 24 órán túli csökkenését okozta, a szisztolés/diasztolés vérnyomás 24 órás átlagos 15,8/10,0 Hgmm-es placebo-hatáson felüli csökkenésével. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján a CoAprovel 150 mg/12,5 mg legnagyobb csökkenés és csúcshatás aránya 100%-os volt. Eseti vérnyomásmérésekkel értékelve ugyanez az érték 68% volt CoAprovel 150 mg/12,5 mg és 76% CoAprovel 300 mg/12,5 mg esetében. A 24 órán át tartó hatás során nem figyeltek meg túlzott

vérnyomáscsökkenést, még a csúcshatás idején sem, és a napi egyszeri adagolás megbízhatóan biztonságos és hatásos vérnyomáscsökkentőnek bizonyult.

Azoknál a betegeknél, akiknél 25 mg hidroklorotiazid önmagában nem volt kellően hatásos, az irbezartán hozzáadása a szisztolés/diasztolés vérnyomás átlagos 11,1/7,2 Hgmm-es további, placebo-hatáson felüli csökkenését eredményezte.

Az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása már az első adag után megfigyelhető, jelentőssé 1-2 héten belül válik; a maximális hatás 6-8 hét belül alakul ki. Hosszútávú követéses vizsgálatokban az irbezartán/hidroklorotiazid hatása egy éven át fennmaradt. Bár a CoAprovel esetében specifikusan nem vizsgálták, rebound hipertenziót sem irbezartán, sem hidroklorotiazid alkalmazásával kapcsolatban nem észleltek.

Nem vizsgálták az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának a morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatását. Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy tartós hidroklorotiazid-kezelés csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás rizikóját.

A CoAprovel-re adott reakció a kortól és nemtől független. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a fekete bőrű hipertóniás betegek észrevehetően kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha az irbezartánt alacsony dózissal hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) együtt adják, úgy a fekete bőrű betegek antihipertenzív válasza megközelíti a nem fekete bőrűekét.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 8 hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos párhuzamos karú klinikai vizsgálatban értékelték a CoAprovel hatásosságát és biztonságosságát, kezdeti terápiaként súlyos magasvérnyomásbetegségben (SeDBP, ülőhelyzetben mért vérnyomás ≥ 110 Hgmm). A 697 betegből 2:1 arányban randomizálták a betegeket irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg-ra, illetve irbezartán 150 mg-ra, majd egy hét elteltével (az alacsonyabb adagra való válasz kiértékelése előtt) szisztematikusan felitrálták irbezartán/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg-ra illetve irbezartán 300 mg-ra.

A vizsgálatba bevont betegek 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 52,5 év volt, 13%-uk 65 éves vagy idősebb és csak a betegek 2%-a volt 75 éves vagy idősebb. A betegek 12%-a volt cukorbeteg, 34%-a hiperlipidémiás és a leggyakoribb kardiovaszkuláris állapot a stabil angina pectoris volt a betegek 3,5%-ában.

Ezen klinikai vizsgálat elsődleges célja volt összehasonlítani a betegek arányát, akiknek a SeDBP-je (ülőhelyzetben mért vérnyomása) megfelelően kontrollált volt a kezelés 5.-ik hetén. A kombinált kezelést kapó betegek negyenhét százaléka (47,2%) érte el maradékhataásként a SeDBP < 90 Hgmm-t, míg az irbezartánt kapó betegeknél ez az arány 33,2% volt ($p = 0,0005$). Az átlagos bevélasztáskor mért vérnyomás kb. 172/113 Hgmm volt mindegyik kezelési csoportban, a SeDBP (ülőhelyzetben mért szisztolés vérnyomás)/ SeDBP öt hét elteltével 30,8/24,0 Hgmm-rel csökkent az irbezartán/hidroklorotiazidot illetve 21,1/19,3 Hgmm-rel az irbezartánt szedő betegeknél ($p < 0,0001$).

A jelentett mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a kombinált kezelésben, illetve a monoterápiában részesülőknél. A 8-hetes gyógyszeres kezelés alatt egyik kezelt csoportból sem jelentettek eszméletvesztést. A betegek 0,6%, illetve 0%-ánál hipotenziót és 2,8%, illetve 3,1%-ánál, mellékhatásként szédülést jelentettek a kombinált terápiában illetve a monoterápiában részesült betegek köréből.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádja

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotenzió kockázata. A hasonló farmakodinámiai tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e egy standard ACE-gátló vagy egy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirénnel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén csoportban, mint a placebocsoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotenzió és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén csoportban, mint a placebocsoportban.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC):

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dóziszfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid HCTZ és az NMSC között. Az egyik tanulmány 71 533 BCC-ben és 8 629 SCC-ben szenvedő beteget vizsgált, a hozzájuk tartozó 1 430 833, illetve 172 462 létszámú kontrollcsoportokkal. A magas HCTZ használat (legalább 50 000 mg kumulatív dózis) kapcsolatba hozható volt a következő korrigált esélyhányados (OR) értékekkel: 1,29 (95% CI: 1,23–1,35) a BCC és 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) az SCC esetében. Mind a BCC, mind az SCC esetében egyértelmű volt a kumulatív dózis-hatás kapcsolat. Egy másik tanulmány az ajakrák (SCC) és a HCTZ közötti lehetséges összefüggést mutatta ki: 633 ajakrákkal kapcsolatos esetet hasonlítottak össze egy 63 067 létszámú kontrollcsoporttal, kockázatalapú mintavételi stratégia alkalmazásával. Kumulatív dózis-hatás kapcsolatot mutattak ki a következő korrigált OR értékkel: 2,1 (95% CI: 1,7–2,6) megemelkedett 3,9-re (3,0–4,9) magas szintű gyógyszerhasználat esetén (~25 000 mg) és az OR 7,7 (5,7–10,5) volt a legmagasabb kumulatív dózis esetén (~100 000 mg) (lásd még 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hidroklorotiazid és irbezartán együttes adagolása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Felszívódás

Az irbezartán és a hidroklorotiazid orálisan ható gyógyszerek és működésükhöz nincs szükség biotranszformációjukra. A CoAprovel orális adagolás után jól felszívódik, az irbezartán abszolút biohasznosulása 60-80%, a hidroklorotiazidé 50-80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja a CoAprovel biohasznosulását. A plazmakoncentráció csúcserőke orális adagolás után irbezartán esetén 1,5-2 óra, hidroklorotiazid esetén 1-2,5 óra.

Eloszlás

Az irbezartán plazmafehérjéhez való kötődése kb. 96%, a vér sejtsejtes elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Az irbezartán eloszlási térfogata 53-93 liter. A hidroklorotiazid 68%-ban kötődik a plazmafehérjékhez és látszólagos eloszlási térfogata 0,83-1,14 l/kg.

Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris és dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg feletti adagok orális bevétele után. Ennek mechanizmusa nem ismert. A teljes test-, ill. vese-clearance értéke 157-176 ml/perc, és 3-3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Az egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán korlátozott kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban az irbezartán kissé magasabb plazmakoncentrációit figyelték meg hipertóniás nöbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Adagmódosításra nöbetegekben nincs szükség. Az irbezartán AUC-és C_{max} -értékei szintén valamivel magasabbak voltak idősekben (> 65 éves), mint fiatalokban (18-40 éves). Azonban a terminális felezési idő nem különbözött lényegesen. Dózismódosításra idősek esetében nincs szükség. A hidroklorotiazid átlagos plazmafelezési ideje a jelentések szerint 5-15 óra.

Biotranszformáció

^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80-85%-a változatlan irbezartánnak tulajdonítható. Az irbezartánt glükuronid konjugáció és oxidáció révén a máj metabolizálja. A fő keringő metabolit az irbezartán-glükuronid (körülbelül 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint az irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 izoenzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai mind biliáris, mind renális úton kiválasztódnak. ^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolása után a radioaktivitás mintegy 20%-a van jelen a vizeletben, a többi a székletben. Az adag kevesebb mint 2%-a a vizeletben változatlan irbezartán alakjában választódik ki. A hidroklorotiazid nem metabolizálódik, hanem gyorsan eliminálódik a veséken keresztül. Az orális adag legalább 61%-a 24 órán belül változatlan alakban ürül. A hidroklorotiazid átjut a placentán, de nem hatol át a vér-agy gáton, és kiválasztódik az anyatejbe.

Vesekárosodás

Vesekárosodott vagy haemodialízisben részesülő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak jelentősen. Az irbezartán haemodialízissel nem távolítható el. Azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance értéke < 20 ml/perc, a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje 21 órára nőtt.

Májkárosodás

Enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem módosulnak jelentősen. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Irbezartán/hidroklorotiazid

A patkányokkal és makákókkal végzett, legfeljebb 6 hónapig tartó vizsgálatokban kapott eredmények azt mutatták, hogy a kombináció alkalmazása nem növelte az egyes komponensek jelentett toxicitásait, és nem idézett elő új toxicitást. Továbbá toxikológiailag szinergista hatást nem észleltek.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombinációval mutagenításra vagy klasztogenításra utaló jeleket nem találtak. Az irbezartán és hidroklorotiazid kombináció karcinogén potenciálját állatkísérletekben nem vizsgálták.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció termékenységre gyakorolt hatását állatoknál nem vizsgálták. Nem észleltek teratogén hatást patkányoknál, amikor irbezartán és hidroklorotiazid kombinációját az anyára toxikus dózisokban alkalmazták.

Irbezartán

Nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban az irbezartán nagy dózisa a vörösvértest paraméterek csökkenését okozták. Nagyon nagy dózisokban patkányoknál és makákóknál a vese degeneratív elváltozásait okozta (mint például intersticiális nephritis, tubulus dystensio, bazofil festődésű tubulusok, a plazma karbamid- és kreatininkoncentrációjának emelkedése), amelyeket az irbezartán hipotenzív hatása következtében csökkent veseperfúziónak tulajdonítanak. Az irbezartán továbbá a juxtaglomerularis sejtek hyperplasiájá/hypertrophiáját okozta. Ezt a változást az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonítják, amelynek klinikai relevanciája kicsi.

Mutagenitás, klasztogenitás vagy karcinogenitás jeleit nem észlelték.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet. Állatkísérletekben az irbezartán patkány foetusoknál átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence kavitáció, hidroureter vagy subcutan oedema), amelyek születés után megszűntek. Nyulaknál, az anyákra jelentősen toxikus dózisok, beleértve halálos dózisokat is, hatására vetélést vagy a magzat korai felszívódását észleltek. Teratogén hatást sem patkánynál sem nyúlnál nem figyeltek meg. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúl magzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Hidroklorotiazid

A genotoxikus vagy karcinogén hatással kapcsolatban ellentmondó eredményeket figyeltek meg néhány kísérleti modellen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Hipromellóz

Szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3000

Vörös és sárga vas-oxid

Karnauba pálmaviasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

28 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

30 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

56 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

84 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

90 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

98 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

56×1 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/086/011-015

EU/1/98/086/021

EU/1/98/086/029

EU/1/98/086/032

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. október 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. október 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

89,5 mg laktóz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Barackszínű, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2876 szám bevéséssel ellátott tablettá.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése.

Ez a fix adagú kombináció azon felnőtt betegek számára javallott, akiknek vérnyomása monoterápiában alkalmazott irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal nem szabályozható megfelelően (lásd 5.1 pont)

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A CoAprovel naponta egyszer, étkezés közben, vagy attól függetlenül szedhető.

Ajánlott az egyes összetevőkkel (irbezartán és hidroklorotiazid) külön-külön elvégezni a szükséges adag meghatározását.

Ha klinikailag indokolt, monoterápiáról a fix kombinációra történő közvetlen áttérés is megfontolható az alábbiak szerint:

- ☐ A CoAprovel 150 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan hidroklorotiaziddal vagy 150 mg irbezartánnal nem szabályozható megfelelően;
- ☐ A CoAprovel 300 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan 300 mg irbezartánnal vagy CoAprovel 150 mg/12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.
- ☐ A CoAprovel 300 mg/25 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása CoAprovel 300 mg/12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.

Napi egyszeri 300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazidnál nagyobb adag alkalmazása nem ajánlott. Szükség esetén a CoAprovel kombinálható más vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Hidroklorotiazid összetevője miatt a CoAprovel nem javasolt súlyos veseműködési zavarban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) betegek számára. Ebben a betegcsoportban a kacsdiuretikumok használata előnyösebb a tiazidokkal szemben. Azoknál a vesekárosodásban szenvedő betegnél, akiknél a kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A CoAprovel nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára. A tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú betegeknél. Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeknél a CoAprovel adagjának módosítására nincs szükség (lásd 4.3 pont).

Idősek

A CoAprovel adagjának módosítására időseknél nincs szükség.

Gyermekek és serdülők

A CoAprovel nem javasolt gyermekek és serdülőkorúak számára, mert biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy más szulfonamidszármazékkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamidszármazék)
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont)
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc)
- Refrakter hypokalaemia, hyperkalcaemia
- Súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis és cholestasis
- A CoAprovel egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hipotenzió – Volumen-hiányos betegek: a CoAprovel alkalmazása ritkán járt együtt szimptomás hipotenzióval olyan hipertóniás betegeknél, akiknél nem álltak fenn a hipotenzió egyéb rizikófaktorai. Szimptomás hipotenzió előfordulása olyan betegeknél várható, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátrium-hiányosak. A CoAprovel-terápia megkezdése előtt ezeket az állapotokat rendezni kell.

Arteria renalis stenosis – renovascularis hipertónia: a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség veszélye fokozódik, ha kétoldali artéria renalis stenosisban vagy soliter vese artériájának stenosisában szenvedő betegeket angiotenzin-konvertáló enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor antagonistákkal kezelnek. Bár ezt CoAprovel-lel kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha a CoAprovel-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszint rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átesett betegek CoAprovel-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat. A CoAprovel nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.3 pont). Tiazid diuretikumokhoz társuló azotémia előfordulhat csökkent veseműködésű betegeknél. Azoknál a beszűkült vesefunkciójú betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-e ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására. Azonban enyhe vagy mérsékelt

vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc, de < 60 ml/perc) ez a fix dózisú kombináció óvatosan alkalmazandó.

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádjá: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hipotenzió, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokádjá kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteszes nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Májkárosodás: a tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél, mivel a folyadék- és elektrolitegyensúly kisebb változásai is felgyorsíthatják a májkóma kialakulását. Májkárosodásban szenvedő betegek CoAprovel-kezelésével kapcsolatban nincsenek klinikai tapasztalatok.

Aorta és mitralis billentyű stenosis obstruktív hypertrophias cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban vagy obstruktív hypertrophias cardiomyopathiában szenvedő betegekben.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin-rendszer gátlásán keresztül ható antihipertenzív gyógyszerekre. Ezért CoAprovel alkalmazása nem javasolt.

Metabolikus és endokrin hatások: a tiazid-terápia csökkentheti a glükóztoleranciát. Látens diabetes mellitus tiazid-terápia alatt manifesztálódhat. Az irbeztartán hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inzulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

A tiazid diuretikus terápiát a koleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése kísérte. Azonban a CoAprovel-ben lévő 12,5 mg adag esetében csekély hatásról számoltak be, vagy egyáltalán nem fordult elő.

Egyes tiazid-terápiában részesülő betegeknél előfordulhat hyperuricaemia, vagy gyorsíthatja a köszvény kialakulását.

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavara: mint minden diuretikus terápiában részesülő beteg esetében, a szérum elektrolitokat megfelelő időközönként rendszeresen ellenőrizni kell.

A tiazidok, beleértve a hidroklorotiazidot, a folyadék- vagy elektrolit-egyensúly zavarát (hypokalaemia, hyponatraemia, hypochloraeiás alkalosis) okozhatják. A folyadék- vagy elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának figyelmeztető jelei szájszárazság, szomjúság, gyengeség, letargia, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcsök, izomfáradtság, hipotenzió, oliguria, tachycardia, valamint gastrointestinalis zavarok, mint hányinger vagy hányás.

Bár hypokalaemia kialakulhat a tiazid diuretikumok alkalmazása mellett, az irbeztartán egyidejű alkalmazása csökkentheti a diuretikumok okozta hypokalaemiát. A hypokalaemia rizikója a legnagyobb májcirrhosisban, nagyfokú diurézis esetén, nem megfelelő orális elektrolitpótlás esetében, és egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH-kezelésben részesülő betegekben. Ezzel szemben a CoAprovel irbeztartán összetevőjének hatása következtében hyperkalaemia fordulhat elő, különösen vesekárosodás és/vagy szívelégtelenség, ill. diabetes mellitus fennállása esetén. A szérum káliumszint ellenőrzése javasolt a fenti kockázati tényezők fennállása esetén. Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótlókat vagy káliumtartalmú sópótlókat óvatosan kell együtt adagolni CoAprovel-lel (lásd 4.5 pont).

Nincs bizonyíték arra, hogy az irbezartán csökkentené vagy kivédené a diuretikumok okozta hyponatraemiát. A kloriddeficit általában enyhe, és rendszerint nem szorul kezelésre.

A tiazidok csökkenthetik a kalcium vizelettel történő kiválasztását, és a szérum kalcium időszakos és enyhe emelkedését okozhatják a kalciumanyagcsere ismert rendellenességeinek hiánya esetén is. Jelentős hypercalcaemia rejtett hyperparathyroidismus jele lehet. A mellékpajzsmirigy működés vizsgálata előtt a tiazid-kezelést félbe kell szakítani.

A tiazidokról kimutatták, hogy fokozzák a magnézium vizelettel történő kiválasztását, ami hypomagnesaemiához vezethet.

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval [többek között a CoAprovel-lel] kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását után megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a CoAprovel-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Lítium: a lítium és a CoAprovel kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Dopping vizsgálat: e gyógyszer hidroklorotiazid tartalma a doppingvizsgálat pozitív analitikai eredményét okozhatja.

Általánosságok: olyan betegekben, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenségben vagy vesekárosodásban, beleértve az arteria renalis stenosisban szenvedő betegeket), az e rendszert befolyásoló angiotenzin-konvertáló-enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal végzett kezelés akut hipotenzió, azotémia, oliguria vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás cardialis vagy ischaemiás cerebrovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Hidroklorotiaziddal szembeni túlérzékenységi reakciók nagyobb valószínűséggel fordulhatnak elő olyan betegekben, akiknek kórtörténetében allergia vagy asthma bronchiale szerepel.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban beszámoltak a szisztémás lupus erythematosus súlyosbodásáról vagy aktiválódásáról.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban fotoszenzitív reakciókról számoltak be (lásd 4.8). Amennyiben a kezelés ideje alatt fotoszenzitív reakció fordul elő, a kezelés felfüggesztése javasolt. Amennyiben a diuretikum újbóli alkalmazása indokolt, a nap- illetve a mesterséges UV-sugárzásnak kitett területek védelme ajánlott.

Terhesség angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Choroidealis effusio, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma: szulfonamid gyógyszerek vagy szulfonamid-származék gyógyszerek idioszinkráziás reakciót képesek előidézni, ami látótérkieséssel járó choroidealis effusiót, átmeneti myopiát és akut zárt zugú glaucomát okoz. Jóllehet a hidroklorotiazid egy szulfonamid, eddig az akut zárt zugú glaucomának csak izolált eseteiről számoltak be a hidroklorotiaziddal. A tünetek közé tartoznak a látásélesség-csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a gyógyszer adásának elkezdése után órákon – heteken belül

jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a gyógyszer szedésének a lehető leghamarabb történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás kontrollálatlan marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhatnak az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia (lásd 4.8 pont).

Segédanyagok:

A CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmtabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmtabletta nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Nem melanóma típusú bőrrák: a nem melanóma típusú bőrrák (NMSC) [basalsejtes rák (BCC) és laphámsejtes rák (SCC)] megnövekedett kockázatát figyelték meg a hidroklorotiazid (HCTZ) növekvő kumulatív dózisával összefüggésben a Dán Nemzeti Rákregiszteren alapuló két epidemiológiai tanulmányban. Az NMSC lehetséges mechanizmusa a HCTZ fotoszenzitivitást okozó hatása.

A HCTZ-t szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, valamint arról, hogy rendszeresen ellenőrizzék bőrüket – különös tekintettel az esetleges új elváltozásokra – és haladéktalanul jelentsenek minden gyanús bőrelváltozást. A bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket tanáccsal kell ellátni a lehetséges megelőző intézkedésekkel, például a napfény és az UV-sugárzás korlátozásával, valamint a napfénynek való kitettség esetén a megfelelő védelem alkalmazásával kapcsolatban. A gyanús bőrelváltozásokat azonnal meg kell vizsgálni, potenciálisan beleértve a biopsziás szövettani vizsgálatokat is. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban NMSC-t diagnosztizáltak, a HCTZ használatát felül kell vizsgálni (lásd még 4.8 pont).

Akut légzőszervi toxicitás

Hidroklorotiazid bevitelét követően nagyon ritkán akut légzőszervi toxicitásról, többek között akut respirációs distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be. Pulmonális ödéma jellemzően a hidroklorotiazid bevitelét követően percek vagy órák alatt alakul ki. A jelentkezésekor fellépő tünetek közé tartozik a nehézlégzés, a láz, a légzőszervi tünetek romlása és az alacsony vérnyomás. Amennyiben felmerül az ARDS gyanúja, a CoAprovel adását le kell állítani és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Nem adható hidroklorotiazid olyan betegeknél, akiknél a hidroklorotiazid bevitelét követően korábban ARDS lépett fel.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antihipertenzív szerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttdadása fokozhatja a CoAprovel antihipertenzív hatását. Irbezartán és hidroklorotiazidot (300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazid dózisig) biztonságosan alkalmazták más vérnyomáscsökkentőkkel együtt, beleértve a kalciumcsatorna blokkolókat és a béta-adrenerg-blokkolókat. Diuretikumok nagy dózisával végzett előzetes kezelés volumendepléciót és hipotenzió kockázatát idézheti elő, ha az irbezartán terápiát tiazid diuretikummal vagy anélkül a volumendepléció előzetes korrigálása nélkül kezdik meg (lásd 4.4 pont).

Aliszkirén tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: a klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokádjával nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotenziót, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Lítium: lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazásakor a szérumban lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig az irbezartán hasonló hatását nagyon ritkán jelentették. Továbbá a tiazidok csökkentik a lítium vese clearance-ét, ezáltal a CoAprovel fokozhatja a lítium toxicitásának veszélyét, ezért a lítium és CoAprovel együttes adagolása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha mégis szükséges együttdadásuk, a szérumban lítiumszint gondos ellenőrzése ajánlott.

A káliumszintet befolyásoló gyógyszerek: a hidroklorotiazid káliumürítő hatását az irbezartán káliummegtakarító hatása gyengíti. Azonban a hidroklorotiazidnak a szérumban káliumszintre gyakorolt hatását várhatóan erősítik más káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. kaliuretikus diuretikumok, hashajtók, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G nátrium). Ezzel szemben a renin-angiotenzin rendszert gátló más gyógyszerekkel nyert tapasztalatok alapján, káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók, káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin nátrium) együttes alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedését idézheti elő. A szérumban káliumszintjének megfelelő monitorozása javasolt veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Olyan gyógyszerek, melyek hatását a szérumban káliumszint zavarai befolyásolhatják: a szérumban káliumszint időszakos monitorozása javasolt, ha a CoAprovel-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hatását a szérumban káliumszintjének zavarai befolyásolják (pl. digitálisz glikozidok, antiaritmikumok).

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II receptor antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilsalicilsav [> 3 g/nap] és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE-gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban káliumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek a vesefunkciója már korábban is csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen az időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdése után valamint azt követően szabályos időközönként.

Repaglinid: az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC-értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán együttes adagolása nem befolyásolta.

Egyéb kölcsönhatások hidroklorotiaziddal: együttes adagolásuk esetén az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

Alkohol: együttladásuk fokozhatja az orthostatikus hipotóniát;

Antidiabetikus gyógyszerek (orális gyógyszerek és inzulin): szükség lehet az antidiabetikus gyógyszerek adagjának módosítására (lásd 4.4 pont);

Kolesztiramin és kolesztipol gyanták: a hidroklorotiazid felszívódását anioncserélő gyanták jelenléte csökkenti. ACoAprovel-t ezekhez a gyógyszerekhez képest legalább 1 órával előbb vagy 4 órával később kell bevenni;

Kortikoszteroidok, ACTH: fokozhatja az elektrolitdepleciót, különösen a hypokalaemiát;

Digitálisz glikozidok: a tiazidok okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegítheti a digitálisz okozta aritmiák kialakulását (lásd 4.4 pont);

Nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek: adagolásuk egyes betegekben csökkentheti a tiazid diuretikumok diuretikus, natriuretikus és vérnyomáscsökkentő hatásait;

Presszoraminok (pl. noradrenalin): a presszoraminok hatása csökkenhet, de nem annyira, hogy kizárja alkalmazásukat;

Nem depolarizáló vázizom relaxánsok (pl. tubokurarin): a nem depolarizáló vázizom relaxánsok hatását a hidroklorotiazid fokozhatja.

Köszvény elleni gyógyszerek: szükség lehet a köszvény elleni gyógyszerek adagjainak módosítására, mivel a hidroklorotiazid növelheti a szérum húgysavszintjét. Szükség lehet a probenecid vagy a szulfipirazon adagjainak emelésére. A tiazid diuretikumok egyidejű adagolása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók gyakoriságát;

Kalciumsók: a tiazid diuretikumok a kiválasztás csökkentése következtében emelhetik a szérum kalcium szintjét. Kalciumpótlás vagy kalciummegtakarító gyógyszerek (pl. D-vitamin-kezelés) alkalmazása esetén, a kalciumszintet monitorozni kell, és a kalcium adagját ennek megfelelően kell beállítani;

Karbamazepin: karbamazepin és hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása a tünetekkel járó hyponatraemia kockázatával járt. Egyidejű alkalmazás esetén az elektrolitok szintjét monitorozni kell. Lehetőleg más csoportba tartozó diuretikumot kell alkalmazni;

Egyéb kölcsönhatások: a tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid hyperglykaemiás hatását. Antikolinerg hatású gyógyszerek (pl. atropin, beperiden) a gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés csökkentésével növelhetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását. A tiazidok fokozhatják az amantadin káros hatásainak rizikóját. A tiazidok csökkenthetik a citotoxikus gyógyszerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) vesén át történő kiválasztását, és fokozhatják myelosuppressív hatásukat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló–expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Bár az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonistá kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hipotenzió, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont).

Amennyiben az ATII-receptor antagonistá expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hipotenzió kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid terhes nőknél, különösen az első trimeszterben történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek. A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második és harmadik trimeszterben való alkalmazás megzavarhatja a magzati-placentális perfúziót, és olyan elváltozásokat okozhat a magzatnál és az újszülöttnél, mint például a sárgaság, az elektrolit-háztartás zavara és a thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhességi ödéma, terhességi hypertonia, illetve preeclampsia kezelésére a plazma térfogat csökkenésének és a placenta perfúzió csökkenésének kockázata miatt, a betegség lefolyására gyakorolt kedvező hatás nélkül.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhes nőknél a magas vérnyomás betegség kezelésére, azon ritka esetek kivételével, amikor nem áll rendelkezésre más kezelés.

Mivel a CoAprovel hidroklorotiazidot tartalmaz, alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Tervezett terhesség előtt ajánlatos más lehetséges, megfelelő kezelésre áttérni.

Szoptatás

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

Mivel a CoAprovel szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, a CoAprovel alkalmazása nem javallt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai –a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinámiai / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. A nagy adagban intenzív vizeletürítést okozó tiazidok gátolhatják a tejtermelést. A CoAprovel alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt. Ha a CoAprovel készítményt szoptatás idején alkalmazzák, az adagot a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani.

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Farmakodinámiai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy a CoAprovel befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Irbezartán/hidroklorotiazid kombináció

A 898 hipertóniás beteg közül, akik különböző dózisu irbezartán/hidroklorotiazid kombinációt kaptak (dózistartomány: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg), 29,5% tapasztalt mellékhatásokat a placebokontrollos vizsgálatokban. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a szédülés (5,6%), fáradtság (4,9%), hányinger/hányás (1,8%) és vizeleti panaszok (1,4%) voltak. Továbbá a vér urea nitrogén- (BUN) (2,3%), kreatin kináz- (1,7%) és kreatininszint emelkedését is gyakran megfigyelték a vizsgálatok során.

Az 1. sz. táblázat összefoglalja a spontán jelentett mellékhatásokat és a placebokontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint jelölendő:

nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ -< $1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\,000$ -< $1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000$ -< $1/1\,000$), nagyon ritka (< $1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. sz. táblázat: Placebokontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások és spontán mellékhatás jelentések		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Gyakori:	a vér urea nitrogén szint, a kreatinin és a kreatinkináz szintjeinek emelkedése
	Nem gyakori:	a szérumból kálium- és nátriumszintjének csökkenése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem gyakori:	syncope, hypotónia, tachycardia, oedema
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	szédülés
	Nem gyakori:	orthostatikus szédülés
	Nem ismert:	fejfájás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	tinnitus
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	köhhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	hányinger/hányás
	Nem gyakori:	hasmenés
	Nem ismert:	dyspepsia, dysgeusia
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	vizeleti panaszok
	Nem ismert:	vesefunkciók romlása, beleértve a veselégtelenség egyedülálló eseteit fokozott kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont)
<i>A csont és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem gyakori:	végtagok dagadása
	Nem ismert:	arthralgia, myalgia
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	hyperkalaemia
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	kipirulás

<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Gyakori:	fáradtság
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert	ritkán előforduló túlérzékenységi reakciók, mint például angioedema, kipirulás, urticaria
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	Nem gyakori: Nem ismert:	sárgaság hepatitis, májfunkciós rendellenességek
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	szexuális diszfunkció, libido változásai

Az egyes összetevőkkel kapcsolatos további információk: a kombinációs termékkel kapcsolatosan fent felsorolt mellékhatásokon kívül, az egyes összetevőkkel összefüggésben korábban ismertté vált mellékhatások lehetséges mellékhatásai lehetnek a CoAprovel-nek is. Az alábbi 2. és 3. sz. táblázat a CoAprovel egyes összetevőivel összefüggésben ismertté vált mellékhatásokat foglalja össze.

2 sz. táblázat: Az irbezartán önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem gyakori:	mellkasi fájdalom
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Nem ismert:	anaemia, thrombocytopenia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	Anafilaxiás reakció, ideértve az anafilaxiás sokkot
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert	hypoglykaemia
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Ritka:	intestinalis angioedema

3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Nem ismert:	elektrolit-egyensúly zavara (beleértve hypokalaemia és hyponatraemia, lásd 4.4 pont), hyperuricaemia, glükózuria, hyperglykaemia, koleszterin- és trigliceridszint emelkedése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem ismert:	ritmuszavarok
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	aplasticus anaemia, csontvelő-depresszió, neutropenia/agranulocytosis, haemolyticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	szédülés, paraesthesia, kábultság, nyugtalanság
<i>Szembetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	átmeneti homályos látás, xanthopsia, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma, choroidealis effusio
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nagyon ritka: Nem ismert:	akut respirációs distressz szindróma (ARDS) (lásd 4.4 pont) respiratorikus distress (beleértve pneumonitis és tüdőoedema)
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	pancreatitis, anorexia, hasmenés, székrekedés, gyomorirritáció, nyálmirigy-gyulladás, étvágytalanság
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	intersticiális nephritis, veseműködés zavara

<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	anafilaxiás reakciók, toxikus epidermalis necrolysis, nekrotizáló érgyulladás (vasculitis, bőr vasculitis), lupus erythematosus-szerű bőrreakciók, cutan lupus erythematosus kiújulása, fényérzékenységi reakciók, kiütések, urticaria
<i>A csont és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	gyengeség, izomgörcs
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	posturalis hipotenzió
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem ismert:	láz
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	Nem ismert:	sárgaság (intrahepatikus cholestaticus sárgaság)
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	Nem ismert:	depresszió, alvászavarok
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>	Nem ismert:	nem melanóma típusú bőrrák (basalsejtes rák és laphámsejtes rák)

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC): Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

A hidroklorotiazid dózisfüggő mellékhatásai (különösen az elektrolit zavarok) fokozódhatnak, ha a hidroklorotiazid dózisát növelik.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A CoAprovel túladagolásának kezelésére vonatkozó specifikus információ nem áll rendelkezésre. A beteget gondosan ellenőrizni kell, és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A kezelés módja a bevételtől eltelt időtől és a tünetek súlyosságától függ. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Aktív szén hasznos lehet a túladagolás kezelésében. A szérum elektrolitokat és kreatinint gyakran kell ellenőrizni. Ha hipotenzió fordul elő, akkor a beteget hanyatt kell fektetni, és mielőbb só- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

Az irbezartán túladagolásának leggyakrabban várható tünetei hipotenzió és tachycardia. Bradycardia is előfordulhat.

A hidroklorotiazid túladagolása túlzott diurézis következtében elektrolitdeplációval (hypokalaemia, hypochloraemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünetei hányinger és álmoság. A hypokalaemia izomgörcsöt okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg szedett digitálisz glikozidok vagy egyes antiarrhythmás gyógyszerek alkalmazása kapcsán előforduló arrhythmákat.

Az irbezartán haemodialysissel nem távolítható el. A hidroklorotiazid haemodialysissel történő eltávolításának mértékét még nem állapították meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: angiotenzin-II -antagonisták, kombinációk
ATC kód: C09DA04.

Hatásmechanizmus

A CoAprovel egy angiotenzin-II-receptor-antagonista, az irbezartán és egy tiazid diuretikum, a hidroklorotiazid kombinációja. E hatóanyagok kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása összeadódik, így a vérnyomást nagyobb mértékben csökkentik, mint az egyes összetevők külön-külön.

Az irbezartán orálisan aktív szelektív angiotenzin-II-receptor-antagonista (AT1 altípus). Az angiotenzin-II-nek az AT1 receptor által közvetített minden hatását várhatóan blokkolja, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérum káliumszinteket monoterápiában, az ajánlott adagokban alkalmazott irbezartán nem befolyásolja jelentős mértékben azoknál a betegeknél, akiknél nem áll fenn az elektrolitegyensúly felborulásának veszélye (lásd 4.4 és 4.5 pont). Az irbezartán nem gátolja az ACE-enzimet (kinináz-II), amely az angiotenzin-II-t termeli, és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán hatásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

A hidroklorotiazid egy tiazid diuretikum. A tiazid diuretikumok antihipertenzív hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok közvetlenül a vesetubulusok elektrolit reabszorpciós mechanizmusára hatnak, és körülbelül azonos mennyiségben növelik a nátrium és klorid kiválasztását. A hidroklorotiazid diuretikus hatása csökkenti a plazmatérfogatot, fokozza a plazmarenin-aktivitást, növeli az aldoszteron kiválasztását, aminek következtében növekszik a vizelettel történő kálium és bikarbonát veszteség, és csökken a szérum káliumtartalma. Az irbezartán egyidejű adagolása – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – enyhíti az e diuretikumok okozta káliumvesztést. A hidroklorotiazid diuretikus hatása 2 órán belül alakul ki, a maximális hatás 4 óra múlva jelentkezik, és a hatás körülbelül 6-12 órán át fennmarad.

A hidroklorotiazid és irbezartán kombinációja a terápiás adagolási tartományban a vérnyomás adagolástól függő, additív csökkenését okozza. A napi egyszeri 300 mg irbezartán kiegészítve 12,5 mg hidroklorotiaziddal olyan betegeknél, akiknek a vérnyomása a monoterápiában adott 300 mg irbezartánnal nem volt megfelelően szabályozható, a diasztolés vérnyomás további, placebo-hatáson felüli csökkenését okozta, a legnagyobb csökkenés (24 órával adagolás után) 6,1 Hgmm volt. A 300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációja átlagosan 13,6/11,5 Hgmm-es a placebo-hatáson felüli szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést eredményezett.

Kevés klinikai adat alapján (22 betegből 7) azok a betegek, akiknek vérnyomása a 300 mg/12,5 mg-os kombinációval nem szabályozható, reagálhatnak a kezelésre ha a dózist 300 mg/25 mg-ra emelik. Ezeknél a betegeknél további vérnyomáscsökkentő hatást figyeltek meg mind a szisztolés és a diasztolés vérnyomás értékekben (13,3 és 8,3 Hgmm).

Enyhe-, közepes fokú hipertóniában szenvedő betegeknél 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid napi egyszeri adagolása az átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomás placebohoz illesztett 12,9/6,9 Hgmm-es legnagyobb csökkenését eredményezte (24 órával az adagolás után). A maximális hatás a 3-6 óra elteltével jelentkezett. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációjának napi egyszeri adagolása a vérnyomás állandó, 24 órán túli csökkenését okozta, a szisztolés/diasztolés vérnyomás 24 órás átlagos 15,8/10,0 Hgmm-es placebo-hatáson felüli csökkenésével. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján a CoAprovel 150 mg/12,5 mg legnagyobb csökkenés és csúcshatás aránya 100%-os volt. Eseti vérnyomásmérésekkel értékelve ugyanez az érték 68% volt CoAprovel 150 mg/12,5 mg és 76% CoAprovel 300 mg/12,5 mg esetében. A 24 órán át tartó hatás során nem figyeltek meg túlzott

vérnyomáscsökkenést, még a csúcshatás idején sem, és a napi egyszeri adagolás megbízhatóan biztonságos és hatásos vérnyomáscsökkentőnek bizonyult.

Azoknál a betegeknél, akiknél 25 mg hidroklorotiazid önmagában nem volt kellően hatásos, az irbezartán hozzáadása a szisztolés/diasztolés vérnyomás átlagos 11,1/7,2 Hgmm-es további, placebo-hatáson felüli csökkenését eredményezte.

Az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása már az első adag után megfigyelhető, jelentőssé 1-2 héten belül válik; a maximális hatás 6-8 hét belül alakul ki. Hosszútávú követéses vizsgálatokban az irbezartán/hidroklorotiazid hatása egy éven át fennmaradt. Bár a CoAprovel esetében specifikusan nem vizsgálták, rebound hipertenziót sem irbezartán, sem hidroklorotiazid alkalmazásával kapcsolatban nem észleltek.

Nem vizsgálták az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának a morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatását. Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy tartós hidroklorotiazid-kezelés csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás rizikóját.

A CoAprovel-re adott reakció a kortól és nemtől független. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a fekete bőrű hipertóniás betegek észrevehetően kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha az irbezartánt alacsony dózissal hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) együtt adják, úgy a fekete bőrű betegek antihipertenzív válasza megközelíti a nem fekete bőrűekét.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 8 hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos párhuzamos karú klinikai vizsgálatban értékelték a CoAprovel hatásosságát és biztonságosságát, kezdeti terápiaként súlyos magasvérnyomásbetegségben (SeDBP, ülőhelyzetben mért vérnyomás ≥ 110 Hgmm). A 697 betegből 2:1 arányban randomizálták a betegeket irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg-ra, illetve irbezartán 150 mg-ra, majd egy hét elteltével (az alacsonyabb adagra való válasz kiértékelése előtt) szisztematikusan felitrálták irbezartán/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg-ra illetve irbezartán 300 mg-ra.

A vizsgálatba bevont betegek 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 52,5 év volt, 13%-uk 65 éves vagy idősebb és csak a betegek 2%-a volt 75 éves vagy idősebb. A betegek 12%-a volt cukorbeteg, 34%-a hiperlipidémiás és a leggyakoribb kardiovaszkuláris állapot a stabil angina pectoris volt a betegek 3,5%-ában.

Ezen klinikai vizsgálat elsődleges célja volt összehasonlítani a betegek arányát, akiknek a SeDBP-je (ülőhelyzetben mért vérnyomása) megfelelően kontrollált volt a kezelés 5.-ik hetén. A kombinált kezelést kapó betegek negyenhét százaléka (47,2%) érte el maradékhataásként a SeDBP < 90 Hgmm-t, míg az irbezartánt kapó betegeknél ez az arány 33,2% volt ($p = 0,0005$). Az átlagos bevélasztáskor mért vérnyomás kb. 172/113 Hgmm volt mindegyik kezelési csoportban, a SeDBP (ülőhelyzetben mért szisztolés vérnyomás)/ SeDBP öt hét elteltével 30,8/24,0 Hgmm-rel csökkent az irbezartán/hidroklorotiazidot illetve 21,1/19,3 Hgmm-rel az irbezartánt szedő betegeknél ($p < 0,0001$).

A jelentett mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a kombinált kezelésben, illetve a monoterápiában részesülőknél. A 8-hetes gyógyszeres kezelés alatt egyik kezelt csoportból sem jelentettek eszméletvesztést. A betegek 0,6%, illetve 0%-ánál hipotenziót és 2,8%, illetve 3,1%-ánál, mellékhatásként szédülést jelentettek a kombinált terápiában illetve a monoterápiában részesült betegek köréből.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádja

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotenzió kockázata. A hasonló farmakodinámiai tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e egy standard ACE-gátló vagy egy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirénnel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén csoportban, mint a placebocsoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotenzió és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén csoportban, mint a placebocsoportban.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC):

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dóziszfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid HCTZ és az NMSC között. Az egyik tanulmány 71 533 BCC-ben és 8 629 SCC-ben szenvedő beteget vizsgált, a hozzájuk tartozó 1 430 833, illetve 172 462 létszámú kontrollcsoportokkal. A magas HCTZ használat (legalább 50 000 mg kumulatív dózis) kapcsolatba hozható volt a következő korrigált esélyhányados (OR) értékekkel: 1,29 (95% CI: 1,23–1,35) a BCC és 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) az SCC esetében. Mind a BCC, mind az SCC esetében egyértelmű volt a kumulatív dózis-hatás kapcsolat. Egy másik tanulmány az ajakrák (SCC) és a HCTZ közötti lehetséges összefüggést mutatta ki: 633 ajakrákkal kapcsolatos esetet hasonlítottak össze egy 63 067 létszámú kontrollcsoporttal, kockázatalapú mintavételi stratégia alkalmazásával. Kumulatív dózis-hatás kapcsolatot mutattak ki a következő korrigált OR értékkel: 2,1 (95% CI: 1,7–2,6) megemelkedett 3,9-re (3,0–4,9) magas szintű gyógyszerhasználat esetén (~25 000 mg) és az OR 7,7 (5,7–10,5) volt a legmagasabb kumulatív dózis esetén (~100 000 mg) (lásd még 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hidroklorotiazid és irbezartán együttes adagolása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Felszívódás

Az irbezartán és a hidroklorotiazid orálisan ható gyógyszerek és működésükhöz nincs szükség biotranszformációjukra. A CoAprovel orális adagolás után jól felszívódik, az irbezartán abszolút biohasznosulása 60-80%, a hidroklorotiazidé 50-80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja a CoAprovel biohasznosulását. A plazmakoncentráció csúcserőke orális adagolás után irbezartán esetén 1,5-2 óra, hidroklorotiazid esetén 1-2,5 óra.

Eloszlás

Az irbezartán plazmafehérjéhez való kötődése kb. 96%, a vér sejtsejtes elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Az irbezartán eloszlási térfogata 53-93 liter. A hidroklorotiazid 68%-ban kötődik a plazmafehérjékhez és látszólagos eloszlási térfogata 0,83-1,14 l/kg.

Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris és dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg feletti adagok orális bevétele után. Ennek mechanizmusa nem ismert. A teljes test-, ill. vese-clearance értéke 157-176 ml/perc, és 3-3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Az egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán korlátozott kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban az irbezartán kissé magasabb plazmakoncentrációit figyelték meg hipertóniás nöbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Adagmódosításra nöbetegekben nincs szükség. Az irbezartán AUC-és C_{max} -értékei szintén valamivel magasabbak voltak idősekben (> 65 éves), mint fiatalokban (18-40 éves). Azonban a terminális felezési idő nem különbözött lényegesen. Dózismódosításra idősek esetében nincs szükség. A hidroklorotiazid átlagos plazmafelezési ideje a jelentések szerint 5-15 óra.

Biotranszformáció

^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80-85%-a változatlan irbezartánnak tulajdonítható. Az irbezartánt glükuronid konjugáció és oxidáció révén a máj metabolizálja. A fő keringő metabolit az irbezartán-glükuronid (körülbelül 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint az irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 izoenzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai mind biliáris, mind renális úton kiválasztódnak. ^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolása után a radioaktivitás mintegy 20%-a van jelen a vizeletben, a többi a székletben. Az adag kevesebb mint 2%-a a vizeletben változatlan irbezartán alakjában választódik ki. A hidroklorotiazid nem metabolizálódik, hanem gyorsan eliminálódik a veséken keresztül. Az orális adag legalább 61%-a 24 órán belül változatlan alakban ürül. A hidroklorotiazid átjut a placentán, de nem hatol át a vér-agy gáton, és kiválasztódik az anyatejbe.

Vesekárosodás

Vesekárosodott vagy haemodialízisben részesülő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak jelentősen. Az irbezartán haemodialízissel nem távolítható el. Azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance értéke < 20 ml/perc, a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje 21 órára nőtt.

Májkárosodás

Enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem módosulnak jelentősen. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Irbezartán/hidroklorotiazid

A patkányokkal és makákókkal végzett, legfeljebb 6 hónapig tartó vizsgálatokban kapott eredmények azt mutatták, hogy a kombináció alkalmazása nem növelte az egyes komponensek jelentett toxicitásait, és nem idézett elő új toxicitást. Továbbá toxikológiailag szinergista hatást nem észleltek.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombinációval mutagenításra vagy klasztogenításra utaló jeleket nem találtak. Az irbezartán és hidroklorotiazid kombináció karcinogén potenciálját állatkísérletekben nem vizsgálták.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció termékenységre gyakorolt hatását állatoknál nem vizsgálták. Nem észleltek teratogén hatást patkányoknál, amikor irbezartán és hidroklorotiazid kombinációját az anyára toxikus dózisokban alkalmazták.

Irbezartán

Nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban az irbezartán nagy dózisa a vörösvértest paraméterek csökkenését okozták. Nagyon nagy dózisokban patkányoknál és makákóknál a vese degeneratív elváltozásait okozta (mint például intersticiális nephritis, tubulus dystensio, bazofil festődésű tubulusok, a plazma karbamid- és kreatininkoncentrációjának emelkedése), amelyeket az irbezartán hipotenzív hatása következtében csökkent veseperfúziónak tulajdonítanak. Az irbezartán továbbá a juxtaglomerularis sejtek hyperplasiájá/hypertrophiáját okozta. Ezt a változást az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonítják, amelynek klinikai relevanciája kicsi.

Mutagenitás, klasztogenitás vagy karcinogenitás jeleit nem észlelték.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet. Állatkísérletekben az irbezartán patkány foetusoknál átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence kavitáció, hidroureter vagy subcutan oedema), amelyek születés után megszűntek. Nyulaknál, az anyákra jelentősen toxikus dózisok, beleértve halálos dózisokat is, hatására vetélést vagy a magzat korai felszívódását észleltek. Teratogén hatást sem patkánynál sem nyúlnál nem figyeltek meg. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúl magzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Hidroklorotiazid

A genotoxikus vagy karcinogén hatással kapcsolatban ellentmondó eredményeket figyeltek meg néhány kísérleti modellen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Hipromellóz

Szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3000

Vörös és sárga vas-oxid

Karnauba pálmaviasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

28 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

30 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

56 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

84 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

90 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

98 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.

56×1 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/086/016-020

EU/1/98/086/022

EU/1/98/086/030

EU/1/98/086/033

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. október 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. október 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CoAprovel 300 mg/25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg irbezartán és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

53,3 mg laktóz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Rózsaszínű, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2788 szám bevéséssel ellátott tablett.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése.

Ez a fix adagú kombináció azon felnőtt betegek számára javallott, akiknek vérnyomása monoterápiában alkalmazott irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal nem szabályozható megfelelően (lásd 5.1 pont)

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A CoAprovel naponta egyszer, étkezés közben, vagy attól függetlenül szedhető.

Ajánlott az egyes összetevőkkel (irbezartán és hidroklorotiazid) külön-külön elvégezni a szükséges adag meghatározását.

Ha klinikailag indokolt, monoterápiáról a fix kombinációra történő közvetlen áttérés is megfontolható az alábbiak szerint:

- ☐ A CoAprovel 150 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan hidroklorotiaziddal vagy 150 mg irbezartánnal nem szabályozható megfelelően;
- ☐ A CoAprovel 300 mg/12,5 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása önállóan 300 mg irbezartánnal vagy CoAprovel 150 mg/12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.
- ☐ A CoAprovel 300 mg/25 mg azoknak a betegeknek adható, akiknek vérnyomása CoAprovel 300 mg/12,5 mg-mal nem szabályozható megfelelően.

Napi egyszeri 300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazidnál nagyobb adag alkalmazása nem ajánlott. Szükség esetén a CoAprovel kombinálható más vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Hidroklorotiazid összetevője miatt a CoAprovel nem javasolt súlyos veseműködési zavarban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) betegek számára. Ebben a betegcsoportban a kacsdiuretikumok használata előnyösebb a tiazidokkal szemben. Azoknál a vesekárosodásban szenvedő betegnél, akiknél a kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A CoAprovel nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára. A tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú betegeknél. Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeknél a CoAprovel adagjának módosítására nincs szükség (lásd 4.3 pont).

Idősek

A CoAprovel adagjának módosítására időseknél nincs szükség.

Gyermekek és serdülők

A CoAprovel nem javasolt gyermekek és serdülőkorúak számára, mert biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy más szulfonamidszármazékkal szembeni túlérzékenység (a hidroklorotiazid szulfonamidszármazék)
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont)
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc)
- Refrakter hypokalaemia, hyperkalcaemia
- Súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis és cholestasis
- A CoAprovel egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hipotenzió - Volumen-hiányos betegek: a CoAprovel alkalmazása ritkán járt együtt szimptómás hipotenzióval olyan hipertóniás betegeknél, akiknél nem álltak fenn a hipotenzió egyéb rizikófaktorai. Szimptómás hipotenzió előfordulása olyan betegeknél várható, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátrium-hiányosak. A CoAprovel-terápia megkezdése előtt ezeket az állapotokat rendezni kell.

Arteria renalis stenosis - renovascularis hipertónia: a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség veszélye fokozódik, ha kétoldali artéria renalis stenosisban vagy soliter vese artériájának stenosisában szenvedő betegeket angiotenzin-konvertáló enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor antagonistákkal kezelnek. Bár ezt CoAprovel-lel kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha a CoAprovel-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszint rendszeres ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átültetett betegek CoAprovel-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat. A CoAprovel nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) (lásd 4.3 pont). Tiazid diuretikumokhoz társuló azotémia előfordulhat csökkent veseműködésű betegeknél. Azoknál a beszűkült vesefunkciójú betegeknél, akiknek kreatinin-clearance-e ≥ 30 ml/perc nincs szükség az adag módosítására. Azonban enyhe vagy mérsékelt

vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc, de < 60 ml/perc) ez a fix dózisú kombináció óvatosan alkalmazandó.

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádjá: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hipotenzió, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteszes nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Májkárosodás: a tiazidokat óvatosan kell alkalmazni csökkent májfunkciójú vagy progresszív májbetegségben szenvedő betegeknél, mivel a folyadék- és elektrolitegyensúly kisebb változásai is felgyorsíthatják a májkóma kialakulását. Májkárosodásban szenvedő betegek CoAprovel-kezelésével kapcsolatban nincsenek klinikai tapasztalatok.

Aorta és mitralis billentyű stenosis obstruktív hypertrophias cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban vagy obstruktív hypertrophias cardiomyopathiában szenvedő betegekben.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin-rendszer gátlásán keresztül ható antihipertenzív gyógyszerekre. Ezért CoAprovel alkalmazása nem javasolt.

Metabolikus és endokrin hatások: a tiazid-terápia csökkentheti a glükóztoleranciát. Látens diabetes mellitus tiazid-terápia alatt manifesztálódhat. Az irbezartán hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inzulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

A tiazid diuretikus terápiát a koleszterin- és a trigliceridszintek emelkedése kísérte. Azonban a CoAprovel-ben lévő 12,5 mg adag esetében csekély hatásról számoltak be, vagy egyáltalán nem fordult elő.

Egyes tiazid-terápiában részesülő betegeknél előfordulhat hyperuricaemia, vagy gyorsíthatja a köszvény kialakulását.

Az elektrolit-háztartás egyensúlyzavara: mint minden diuretikus terápiában részesülő beteg esetében, a szérum elektrolitokat megfelelő időközönként rendszeresen ellenőrizni kell.

A tiazidok, beleértve a hidroklorotiazidot, a folyadék- vagy elektrolit-egyensúly zavarát (hypokalaemia, hyponatraemia, hypochloraeiás alkalosis) okozhatják. A folyadék- vagy elektrolit-háztartás egyensúlyzavarának figyelmeztető jelei szájszárazság, szomjúság, gyengeség, letargia, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalom vagy izomgörcsök, izomfáradtság, hipotenzió, oliguria, tachycardia, valamint gastrointestinalis zavarok, mint hányinger vagy hányás.

Bár hypokalaemia kialakulhat a tiazid diuretikumok alkalmazása mellett, az irbezartán egyidejű alkalmazása csökkentheti a diuretikumok okozta hypokalaemiát. A hypokalaemia rizikója a legnagyobb májcirrhosisban, nagyfokú diurézis esetén, nem megfelelő orális elektrolitpótlás esetében, és egyidejű kortikoszteroid vagy ACTH-kezelésben részesülő betegekben. Ezzel szemben a CoAprovel irbezartán összetevőjének hatása következtében hyperkalaemia fordulhat elő, különösen vesekárosodás és/vagy szívelégtelenség, ill. diabetes mellitus fennállása esetén. A szérum káliumszint ellenőrzése javasolt a fenti kockázati tényezők fennállása esetén. Káliummegtakarító diuretikumokat, káliumpótlókat vagy káliumtartalmú sópótlókat óvatosan kell együtt adagolni CoAprovel-lel (lásd 4.5 pont).

Nincs bizonyíték arra, hogy az irbezartán csökkentené vagy kivédené a diuretikumok okozta hyponatraemiát. A kloriddeficit általában enyhe, és rendszerint nem szorul kezelésre.

A tiazidok csökkenthetik a kalcium vizelettel történő kiválasztását, és a szérum kalcium időszakos és enyhe emelkedését okozhatják a kalciumanyagcsere ismert rendellenességeinek hiánya esetén is. Jelentős hypercalcaemia rejtett hyperparathyroidismus jele lehet. A mellékpajzsmirigy működés vizsgálata előtt a tiazid-kezelést félbe kell szakítani.

A tiazidokról kimutatták, hogy fokozzák a magnézium vizelettel történő kiválasztását, ami hypomagnesaemiához vezethet.

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval [többek között a CoAprovel-lel] kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását után megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a CoAprovel-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Lítium: a lítium és a CoAprovel kombinációja nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Dopping vizsgálat: e gyógyszer hidroklorotiazid tartalma a doppingvizsgálat pozitív analitikai eredményét okozhatja.

Általánosságok: olyan betegekben, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenségben vagy vesekárosodásban, beleértve az arteria renalis stenosisban szenvedő betegeket), az e rendszert befolyásoló angiotenzin-konvertáló-enzimgátlókkal vagy angiotenzin-II-receptor-antagonistákkal végzett kezelés akut hipotenzió, azotémia, oliguria vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás cardialis vagy ischaemiás cerebrovascularis betegségekben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Hidroklorotiaziddal szembeni túlérzékenységi reakciók nagyobb valószínűséggel fordulhatnak elő olyan betegekben, akiknek kórtörténetében allergia vagy asthma bronchiale szerepel.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban beszámoltak a szisztémás lupus erythematosus súlyosbodásáról vagy aktiválódásáról.

A tiazid diuretikumokkal kapcsolatban fotoszenzitív reakciókról számoltak be (lásd 4.8). Amennyiben a kezelés ideje alatt fotoszenzitív reakció fordul elő, a kezelés felfüggesztése javasolt. Amennyiben a diuretikum újbóli alkalmazása indokolt, a nap- illetve a mesterséges UV-sugárzásnak kitett területek védelme ajánlott.

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonista szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Choroidealis effusio, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma: szulfonamid gyógyszerek vagy szulfonamid-származék gyógyszerek idioszinkráziás reakciót képesek előidézni, ami látótérkieséssel járó choroidealis effusiót, átmeneti myopiát és akut zárt zugú glaucomát okoz. Jóllehet a hidroklorotiazid egy szulfonamid, eddig az akut zárt zugú glaucomának csak izolált eseteiről számoltak be a hidroklorotiaziddal. A tünetek közé tartoznak a látásélesség-csökkenés vagy a szemfájdalom, és ezek jellemző módon a gyógyszer adásának elkezdése után órákon - heteken belül

jelentkeznek. A kezeletlen akut zárt zugú glaucoma végleges látásvesztéshez vezethet. Az elsődleges kezelés a gyógyszer szedésének a lehető leghamarabb történő abbahagyása. Azonnali gyógyszeres vagy műtéti kezelés mérlegelése lehet szükséges, ha az intraocularis nyomás kontrollálatlan marad. Az akut zárt zugú glaucoma kialakulásának kockázati tényezői közé tartozhatnak az anamnesisben szereplő szulfonamid- vagy penicillin-allergia (lásd 4.8 pont).

Segédanyagok:

A CoAprovel 300 mg/25 mg filmtabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A CoAprovel 300 mg/25 mg filmtabletta nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Nem melanóma típusú bőrrák: a nem melanóma típusú bőrrák (NMSC) [basalsejtes rák (BCC) és laphámsejtes rák (SCC)] megnövekedett kockázatát figyelték meg a hidroklorotiazid (HCTZ) növekvő kumulatív dózisával összefüggésben a Dán Nemzeti Rákregiszteren alapuló két epidemiológiai tanulmányban. Az NMSC lehetséges mechanizmusa a HCTZ fotoszenzitivitást okozó hatása.

A HCTZ-t szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, valamint arról, hogy rendszeresen ellenőrizzék bőrüket – különös tekintettel az esetleges új elváltozásokra – és haladéktalanul jelentsenek minden gyanús bőrelváltozást. A bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket tanáccsal kell ellátni a lehetséges megelőző intézkedésekkel, például a napfény és az UV-sugárzás korlátozásával, valamint a napfénynek való kitettség esetén a megfelelő védelem alkalmazásával kapcsolatban. A gyanús bőrelváltozásokat azonnal meg kell vizsgálni, potenciálisan beleértve a biopsziás szövettani vizsgálatokat is. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban NMSC-t diagnosztizáltak, a HCTZ használatát felül kell vizsgálni (lásd még 4.8 pont).

Akut légzőszervi toxicitás

Hidroklorotiazid bevitelét követően nagyon ritkán akut légzőszervi toxicitásról, többek között akut respirációs distressz szindrómáról (ARDS) számoltak be. Pulmonális ödéma jellemzően a hidroklorotiazid bevitelét követően percek vagy órák alatt alakul ki. A jelentkezésekor fellépő tünetek közé tartozik a nehézlégzés, a láz, a légzőszervi tünetek romlása és az alacsony vérnyomás. Amennyiben felmerül az ARDS gyanúja, a CoAprovel adását le kell állítani és megfelelő kezelést kell alkalmazni. Nem adható hidroklorotiazid olyan betegeknél, akiknél a hidroklorotiazid bevitelét követően korábban ARDS lépett fel.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb antihipertenzív szerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttdadása fokozhatja a CoAprovel antihipertenzív hatását. Irbezartán és hidroklorotiazidot (300 mg irbezartán/25 mg hidroklorotiazid dózisig) biztonságosan alkalmazták más vérnyomáscsökkentőkkel együtt, beleértve a kalciumcsatorna blokkolókat és a béta-adrenerg-blokkolókat. Diuretikumok nagy dózisával végzett előzetes kezelés volumendepléciót és hipotenzió kockázatát idézheti elő, ha az irbezartán terápiát tiazid diuretikummal vagy anélkül a volumendepléció előzetes korrigálása nélkül kezdik meg (lásd 4.4 pont).

Aliszkirén tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: a klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokádjával nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotenziót, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Lítium: lítium és ACE-gátlók egyidejű alkalmazásakor a szérumszint lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig az irbezartán hasonló hatását nagyon ritkán jelentették. Továbbá a tiazidok csökkentik a lítium vese clearance-ét, ezáltal a CoAprovel fokozhatja a lítium toxicitásának veszélyét, ezért a lítium és CoAprovel együttes adagolása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha mégis szükséges együttdadásuk, a szérumszint lítiumszint gondos ellenőrzése ajánlott.

A káliumszintet befolyásoló gyógyszerek: a hidroklorotiazid káliumürítő hatását az irbezartán káliummegtakarító hatása gyengíti. Azonban a hidroklorotiazidnak a szérumban káliumszintre gyakorolt hatását várhatóan erősítik más káliumvesztést és hypokalaemiát okozó gyógyszerek (pl. kaliuretikus diuretikumok, hashajtók, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G nátrium). Ezzel szemben a renin-angiotenzin rendszert gátló más gyógyszerekkel nyert tapasztalatok alapján, káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók, káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin nátrium) együttes alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedését idézheti elő. A szérumban káliumszintjének megfelelő monitorozása javasolt veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.4 pont).

Olyan gyógyszerek, melyek hatását a szérumban káliumszint zavarai befolyásolhatják: a szérumban káliumszint időszakos monitorozása javasolt, ha a CoAprovel-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hatását a szérumban káliumszintjének zavarai befolyásolják (pl. digitálisz glikozidok, antiaritmikumok).

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II receptor antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilsalicilsav [> 3 g/nap] és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE-gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban káliumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek a vesefunkciója már korábban is csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen az időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdése után valamint azt követően szabályos időközönként.

Repaglinid: az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC-értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Jelentős farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin – a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer – együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását – ilyen a rifampicin – nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán együttes adagolása nem befolyásolta.

Egyéb kölcsönhatások hidroklorotiaziddal: együttes adagolásuk esetén az alábbi gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a tiazid diuretikumokkal:

Alkohol: együttladásuk fokozhatja az orthostatikus hipotóniát;

Antidiabetikus gyógyszerek (orális gyógyszerek és inzulin): szükség lehet az antidiabetikus gyógyszerek adagjának módosítására (lásd 4.4 pont);

Kolesztiramin és kolesztipol gyanták: a hidroklorotiazid felszívódását anioncserélő gyanták jelenléte csökkenti. ACoAprovel-t ezekhez a gyógyszerekhez képest legalább 1 órával előbb vagy 4 órával később kell bevenni;

Kortikoszteroidok, ACTH: fokozhatja az elektrolitdepleciót, különösen a hypokalaemiát;

Digitálisz glikozidok: a tiazidok okozta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia elősegítheti a digitálisz okozta aritmiák kialakulását (lásd 4.4 pont);

Nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek: adagolásuk egyes betegekben csökkentheti a tiazid diuretikumok diuretikus, natriuretikus és vérnyomáscsökkentő hatásait;

Presszoraminok (pl. noradrenalin): a presszoraminok hatása csökkenhet, de nem annyira, hogy kizárja alkalmazásukat;

Nem depolarizáló vázizom relaxánsok (pl. tubokurarin): a nem depolarizáló vázizom relaxánsok hatását a hidroklorotiazid fokozhatja.

Köszvény elleni gyógyszerek: szükség lehet a köszvény elleni gyógyszerek adagjainak módosítására, mivel a hidroklorotiazid növelheti a szérum húgysavszintjét. Szükség lehet a probenecid vagy a szulfipirazon adagjainak emelésére. A tiazid diuretikumok egyidejű adagolása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók gyakoriságát;

Kalciumsók: a tiazid diuretikumok a kiválasztás csökkentése következtében emelhetik a szérum kalcium szintjét. Kalciumpótlás vagy kalciummegtakarító gyógyszerek (pl. D-vitamin-kezelés) alkalmazása esetén, a kalciumszintet monitorozni kell, és a kalcium adagját ennek megfelelően kell beállítani;

Karbamazepin: karbamazepin és hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása a tünetekkel járó hyponatraemia kockázatával járt. Egyidejű alkalmazás esetén az elektrolitok szintjét monitorozni kell. Lehetőleg más csoportba tartozó diuretikumot kell alkalmazni;

Egyéb kölcsönhatások: a tiazidok fokozhatják a béta-blokkolók és a diazoxid hyperglykaemiás hatását. Antikolinerg hatású gyógyszerek (pl. atropin, beperiden) a gastrointestinalis motilitás és a gyomorürülés csökkentésével növelhetik a tiazid típusú diuretikumok biohasznosulását. A tiazidok fokozhatják az amantadin káros hatásainak rizikóját. A tiazidok csökkenthetik a citotoxikus gyógyszerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát) vesén át történő kiválasztását, és fokozhatják myelosuppressív hatásukat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló–expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Bár az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonistá kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hipotenzió, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont).

Amennyiben az ATII-receptor antagonistá expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hipotenzió kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid terhes nőknél, különösen az első trimeszterben történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek. A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második és harmadik trimeszterben való alkalmazás megzavarhatja a magzati-placentális perfúziót, és olyan elváltozásokat okozhat a magzatnál és az újszülöttnél, mint például a sárgaság, az elektrolit-háztartás zavara és a thrombocytopenia.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhességi ödéma, terhességi hypertonia, illetve preeclampsia kezelésére a plazma térfogat csökkenésének és a placenta perfúzió csökkenésének kockázata miatt, a betegség lefolyására gyakorolt kedvező hatás nélkül.

A hidroklorotiazid nem alkalmazható terhes nőknél a magas vérnyomás betegség kezelésére, azon ritka esetek kivételével, amikor nem áll rendelkezésre más kezelés.

Mivel a CoAprovel hidroklorotiazidot tartalmaz, alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében. Tervezett terhesség előtt ajánlatos más lehetséges, megfelelő kezelésre áttérni.

Szoptatás

Angiotenzin-II-receptor antagonisták (AIIRA-k)

Mivel a CoAprovel szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, a CoAprovel alkalmazása nem javallt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai –a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinámiai / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. A nagy adagban intenzív vizeletürítést okozó tiazidok gátolhatják a tejtermelést. A CoAprovel alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt. Ha a CoAprovel készítményt szoptatás idején alkalmazzák, az adagot a lehető legalacsonyabb szinten kell tartani.

Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Farmakodinámiai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy a CoAprovel befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Irbezartán/hidroklorotiazid kombináció

A 898 hipertóniás beteg közül, akik különböző dózisu irbezartán/hidroklorotiazid kombinációt kaptak (dózistartomány: 37,5 mg/6,25 mg - 300 mg/25 mg), 29,5% tapasztalt mellékhatásokat a placebokontrollos vizsgálatokban. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a szédülés (5,6%), fáradtság (4,9%), hányinger/hányás (1,8%) és vizeleti panaszok (1,4%) voltak. Továbbá a vér urea nitrogén- (BUN) (2,3%), kreatin kináz- (1,7%) és kreatininszint emelkedését is gyakran megfigyelték a vizsgálatok során.

Az 1. sz. táblázat összefoglalja a spontán jelentett mellékhatásokat és a placebokontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint jelölendő:

nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\,000$ - $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1\,000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. sz. táblázat: Placebokontrollos klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások és spontán mellékhatás jelentések		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Gyakori:	a vér urea nitrogén szint, a kreatinin és a kreatinkináz szintjeinek emelkedése
	Nem gyakori:	a szérum kálium- és nátriumszintjének csökkenése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem gyakori:	syncope, hypotónia, tachycardia, oedema
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	szédülés
	Nem gyakori:	orthostatikus szédülés
	Nem ismert:	fejfájás
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	tinnitus
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	köhögés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	hányinger/hányás
	Nem gyakori:	hasmenés
	Nem ismert:	dyspepsia, dysgeusia
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	Gyakori:	vizeleti panaszok
	Nem ismert:	vesefunkciók romlása, beleértve a veselégtelenség egyedülálló eseteit fokozott kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont)
<i>A csont és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem gyakori:	végtagok dagadása
	Nem ismert:	arthralgia, myalgia
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	hyperkalaemia
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	kipirulás

<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Gyakori:	fáradtság
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert	ritkán előforduló túlérzékenységi reakciók, mint például angioedema, kipirulás, urticaria
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	Nem gyakori: Nem ismert:	sárgaság hepatitis, májfunkciós rendellenességek
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek:</i>	Nem gyakori:	szexuális diszfunkció, libido változásai

Az egyes összetevőkkel kapcsolatos további információk: a kombinációs termékkel kapcsolatosan fent felsorolt mellékhatásokon kívül, az egyes összetevőkkel összefüggésben korábban ismertté vált mellékhatások lehetséges mellékhatásai lehetnek a CoAprovel-nek is. Az alábbi 2. és 3. sz. táblázat a CoAprovel egyes összetevőivel összefüggésben ismertté vált mellékhatásokat foglalja össze.

2 sz. táblázat: Az irbezartán önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem gyakori:	mellkasi fájdalom
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	Nem ismert:	anaemia, thrombocytopenia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	Anafilaxiás reakció, ideértve az anafilaxiás sokkot
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert	hypoglykaemia
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Ritka:	intestinalis angioedema

3 sz. táblázat: A hidroklorotiazid önmagában történő alkalmazásával kapcsolatban jelentett mellékhatások		
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	Nem ismert:	elektrolit-egyensúly zavara (beleértve hypokalaemia és hyponatraemia, lásd 4.4 pont), hyperuricaemia, glükózuria, hyperglykaemia, koleszterin- és trigliceridszint emelkedése
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:</i>	Nem ismert:	ritmuszavarok
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	aplasticus anaemia, csontvelő-depresszió, neutropenia/agranulocytosis, haemolyticus anaemia, leukopenia, thrombocytopenia
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	szédülés, paraesthesia, kábultság, nyugtalanság
<i>Szembetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	átmeneti homályos látás, xanthopsia, akut myopia és szekunder akut zárt zugú glaucoma, choroidealis effusio
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek:</i>	Nagyon ritka: Nem ismert:	akut respirációs distressz szindróma (ARDS) (lásd 4.4 pont) respiratorikus distress (beleértve pneumonitis és tüdőoedema)
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	pancreatitis, anorexia, hasmenés, székrekedés, gyomorirritáció, nyálmirigy-gyulladás, étvágytalanság
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	intersticiális nephritis, veseműködés zavara

<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	anafilaxiás reakciók, toxikus epidermalis necrolysis, nekrotizáló érgyulladás (vasculitis, bőr vasculitis), lupus erythematosus-szerű bőrreakciók, cutan lupus erythematosus kiújulása, fényérzékenységi reakciók, kiütések, urticaria
<i>A csont és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	Nem ismert:	gyengeség, izomgörcs
<i>Érbetegségek és tünetek:</i>	Nem ismert:	posturalis hipotenzió
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	Nem ismert:	láz
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	Nem ismert:	sárgaság (intrahepatikus cholestaticus sárgaság)
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	Nem ismert:	depresszió, alvászavarok
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>	Nem ismert:	nem melanóma típusú bőrrák (basalsejtes rák és laphámsejtes rák)

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC): Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

A hidroklorotiazid dózisfüggő mellékhatásai (különösen az elektrolit zavarok) fokozódhatnak, ha a hidroklorotiazid dózisát növelik.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A CoAprovel túladagolásának kezelésére vonatkozó specifikus információ nem áll rendelkezésre. A beteget gondosan ellenőrizni kell, és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A kezelés módja a bevételtől eltelt időtől és a tünetek súlyosságától függ. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Aktív szén hasznos lehet a túladagolás kezelésében. A szérum elektrolitokat és kreatinint gyakran kell ellenőrizni. Ha hipotónia fordul elő, akkor a beteget hanyatt kell fektetni, és mielőbb só- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

Az irbezartán túladagolásának leggyakrabban várható tünetei hipotenzió és tachycardia. Bradycardia is előfordulhat.

A hidroklorotiazid túladagolása túlzott diurézis következtében elektrolitdeplációval (hypokalaemia, hypochloraemia, hyponatraemia) és dehidrációval jár. A túladagolás leggyakoribb tünetei hányinger és álmosság. A hypokalaemia izomgörcsöt okozhat és/vagy súlyosbíthatja az egyidejűleg szedett digitálisz glikozidok vagy egyes antiarrhythmás gyógyszerek alkalmazása kapcsán előforduló arrhythmákat.

Az irbezartán haemodialysissel nem távolítható el. A hidroklorotiazid haemodialysissel történő eltávolításának mértékét még nem állapították meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: angiotenzin-II -antagonisták, kombinációk
ATC kód: C09DA04.

Hatásmechanizmus

A CoAprovel egy angiotenzin-II-receptor-antagonista, az irbezartán és egy tiazid diuretikum, a hidroklorotiazid kombinációja. E hatóanyagok kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása összeadódik, így a vérnyomást nagyobb mértékben csökkentik, mint az egyes összetevők külön-külön.

Az irbezartán orálisan aktív szelektív angiotenzin-II-receptor-antagonista (AT1 altípus). Az angiotenzin-II-nek az AT1 receptor által közvetített minden hatását várhatóan blokkolja, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérum káliumszinteket monoterápiában, az ajánlott adagokban alkalmazott irbezartán nem befolyásolja jelentős mértékben azoknál a betegeknél, akiknél nem áll fenn az elektrolitegyensúly felborulásának veszélye (lásd 4.4 és 4.5 pont). Az irbezartán nem gátolja az ACE-enzimet (kinináz-II), amely az angiotenzin-II-t termeli, és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán hatásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

A hidroklorotiazid egy tiazid diuretikum. A tiazid diuretikumok antihipertenzív hatásának mechanizmusa nem teljesen ismert. A tiazidok közvetlenül a vesetubulusok elektrolit reabszorpciók mechanizmusára hatnak, és körülbelül azonos mennyiségben növelik a nátrium és klorid kiválasztását. A hidroklorotiazid diuretikus hatása csökkenti a plazmatérfogatot, fokozza a plazmarenin-aktivitást, növeli az aldoszteron kiválasztását, aminek következtében növekszik a vizelettel történő kálium és bikarbonát veszteség, és csökken a szérum káliumtartalma. Az irbezartán egyidejű adagolása – feltehetően a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén – enyhíti az e diuretikumok okozta káliumvesztést. A hidroklorotiazid diuretikus hatása 2 órán belül alakul ki, a maximális hatás 4 óra múlva jelentkezik, és a hatás körülbelül 6-12 órán át fennmarad.

A hidroklorotiazid és irbezartán kombinációja a terápiás adagolási tartományban a vérnyomás adagolástól függő, additív csökkenését okozza. A napi egyszeri 300 mg irbezartán kiegészítve 12,5 mg hidroklorotiaziddal olyan betegeknél, akiknek a vérnyomása a monoterápiában adott 300 mg irbezartánnal nem volt megfelelően szabályozható, a diasztolés vérnyomás további, placebo-hatáson felüli csökkenését okozta, a legnagyobb csökkenés (24 órával adagolás után) 6,1 Hgmm volt. A 300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációja átlagosan 13,6/11,5 Hgmm-es a placebo-hatáson felüli szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést eredményezett.

Kevés klinikai adat alapján (22 betegből 7) azok a betegek, akiknek vérnyomása a 300 mg/12,5 mg-os kombinációval nem szabályozható, reagálhatnak a kezelésre ha a dózist 300 mg/25 mg-ra emelik. Ezeknél a betegeknél további vérnyomáscsökkentő hatást figyeltek meg mind a szisztolés és a diasztolés vérnyomás értékekben (13,3 és 8,3 Hgmm).

Enyhe-, közepes fokú hipertóniában szenvedő betegeknél 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid napi egyszeri adagolása az átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomás placebohoz illesztett 12,9/6,9 Hgmm-es legnagyobb csökkenését eredményezte (24 órával az adagolás után). A maximális hatás a 3-6 óra elteltével jelentkezett. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján 150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid kombinációjának napi egyszeri adagolása a vérnyomás állandó, 24 órán túli csökkenését okozta, a szisztolés/diasztolés vérnyomás 24 órás átlagos 15,8/10,0 Hgmm-es placebo-hatáson felüli csökkenésével. A vérnyomás ambuláns ellenőrzése alapján a CoAprovel 150 mg/12,5 mg legnagyobb csökkenés és csúcshatás aránya 100%-os volt. Eseti vérnyomásmérésekkel értékelve ugyanez az érték 68% volt CoAprovel 150 mg/12,5 mg és 76% CoAprovel 300 mg/12,5 mg esetében. A 24 órán át tartó hatás során nem figyeltek meg túlzott

vérnyomáscsökkenést, még a csúcshatás idején sem, és a napi egyszeri adagolás megbízhatóan biztonságos és hatásos vérnyomáscsökkentőnek bizonyult.

Azoknál a betegeknél, akiknél 25 mg hidroklorotiazid önmagában nem volt kellően hatásos, az irbezartán hozzáadása a szisztolés/diasztolés vérnyomás átlagos 11,1/7,2 Hgmm-es további, placebo-hatáson felüli csökkenését eredményezte.

Az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának vérnyomáscsökkentő hatása már az első adag után megfigyelhető, jelentőssé 1-2 héten belül válik; a maximális hatás 6-8 hét belül alakul ki. Hosszútávú követéses vizsgálatokban az irbezartán/hidroklorotiazid hatása egy éven át fennmaradt. Bár a CoAprovel esetében specifikusan nem vizsgálták, rebound hipertenziót sem irbezartán, sem hidroklorotiazid alkalmazásával kapcsolatban nem észleltek.

Nem vizsgálták az irbezartán és hidroklorotiazid kombinációjának a morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatását. Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy tartós hidroklorotiazid-kezelés csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás rizikóját.

A CoAprovel-re adott reakció a kortól és nemtől független. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a fekete bőrű hipertóniás betegek észrevehetően kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha az irbezartánt alacsony dózissal hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) együtt adják, úgy a fekete bőrű betegek antihipertenzív válasza megközelíti a nem fekete bőrűekét.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 8 hetes multicentrikus, randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos párhuzamos karú klinikai vizsgálatban értékelték a CoAprovel hatásosságát és biztonságosságát, kezdeti terápiaként súlyos magasvérnyomásbetegségben (SeDBP, ülőhelyzetben mért vérnyomás ≥ 110 Hgmm). A 697 betegből 2:1 arányban randomizálták a betegeket irbezartán/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg-ra, illetve irbezartán 150 mg-ra, majd egy hét elteltével (az alacsonyabb adagra való válasz kiértékelése előtt) szisztematikusan felittrálták irbezartán/hidroklorotiazid 300 mg/25 mg-ra illetve irbezartán 300 mg-ra.

A vizsgálatba bevont betegek 58%-a volt férfi. A betegek átlagos életkora 52,5 év volt, 13%-uk 65 éves vagy idősebb és csak a betegek 2%-a volt 75 éves vagy idősebb. A betegek 12%-a volt cukorbeteg, 34%-a hiperlipidémiás és a leggyakoribb kardiovaszkuláris állapot a stabil angina pectoris volt a betegek 3,5%-ában.

Ezen klinikai vizsgálat elsődleges célja volt összehasonlítani a betegek arányát, akiknek a SeDBP-je (ülőhelyzetben mért vérnyomása) megfelelően kontrollált volt a kezelés 5.-ik hetén. A kombinált kezelést kapó betegek negyvenhét százaléka (47,2%) érte el maradékhataásként a SeDBP < 90 Hgmm-t, míg az irbezartánt kapó betegeknél ez az arány 33,2% volt ($p = 0,0005$). Az átlagos bevélasztáskor mért vérnyomás kb. 172/113 Hgmm volt mindegyik kezelési csoportban, a SeDBP (ülőhelyzetben mért szisztolés vérnyomás)/ SeDBP öt hét elteltével 30,8/24,0 Hgmm-rel csökkent az irbezartán/hidroklorotiazidot illetve 21,1/19,3 Hgmm-rel az irbezartánt szedő betegeknél ($p < 0,0001$).

A jelentett mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt a kombinált kezelésben, illetve a monoterápiában részesülőknél. A 8-hetes gyógyszeres kezelés alatt egyik kezelt csoportból sem jelentettek eszméletvesztést. A betegek 0,6%, illetve 0%-ánál hipotenziót és 2,8%, illetve 3,1%-ánál, mellékhatásként szédülést jelentettek a kombinált terápiában illetve a monoterápiában részesült betegek köréből.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádja

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotenzió kockázata. A hasonló farmakodinámiai tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e egy standard ACE-gátló vagy egy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirénnel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén csoportban, mint a placebocsoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotenzió és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén csoportban, mint a placebocsoportban.

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC):

Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dózisfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid HCTZ és az NMSC között. Az egyik tanulmány 71 533 BCC-ben és 8 629 SCC-ben szenvedő beteget vizsgált, a hozzájuk tartozó 1 430 833, illetve 172 462 létszámú kontrollcsoportokkal. A magas HCTZ használat (legalább 50 000 mg kumulatív dózis) kapcsolatba hozható volt a következő korrigált esélyhányados (OR) értékekkel: 1,29 (95% CI: 1,23–1,35) a BCC és 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) az SCC esetében. Mind a BCC, mind az SCC esetében egyértelmű volt a kumulatív dózis-hatás kapcsolat. Egy másik tanulmány az ajakrák (SCC) és a HCTZ közötti lehetséges összefüggést mutatta ki: 633 ajakrákkal kapcsolatos esetet hasonlítottak össze egy 63 067 létszámú kontrollcsoporttal, kockázatalapú mintavételi stratégia alkalmazásával. Kumulatív dózis-hatás kapcsolatot mutattak ki a következő korrigált OR értékkel: 2,1 (95% CI: 1,7–2,6) megemelkedett 3,9-re (3,0–4,9) magas szintű gyógyszerhasználat esetén (~25 000 mg) és az OR 7,7 (5,7–10,5) volt a legmagasabb kumulatív dózis esetén (~100 000 mg) (lásd még 4.4 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hidroklorotiazid és irbezartán együttes adagolása egyik gyógyszer farmakokinetikáját sem befolyásolja.

Felszívódás

Az irbezartán és a hidroklorotiazid orálisan ható gyógyszerek és működésükhöz nincs szükség biotranszformációjukra. A CoAprovel orális adagolás után jól felszívódik, az irbezartán abszolút biohasznosulása 60-80%, a hidroklorotiazidé 50-80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja a CoAprovel biohasznosulását. A plazmakoncentráció csúcserőke orális adagolás után irbezartán esetén 1,5-2 óra, hidroklorotiazid esetén 1-2,5 óra.

Eloszlás

Az irbezartán plazmafehérjéhez való kötődése kb. 96%, a vér sejtsejtes elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Az irbezartán eloszlási térfogata 53-93 liter. A hidroklorotiazid 68%-ban kötődik a plazmafehérjékhez és látszólagos eloszlási térfogata 0,83-1,14 l/kg.

Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris és dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg feletti adagok orális bevétele után. Ennek mechanizmusa nem ismert. A teljes test-, ill. vese-clearance értéke 157-176 ml/perc, és 3-3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11-15 óra. Az egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán korlátozott kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban az irbezartán kissé magasabb plazmakoncentrációit figyelték meg hipertóniás nöbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Adagmódosításra nöbetegekben nincs szükség. Az irbezartán AUC-és C_{max} -értékei szintén valamivel magasabbak voltak idősekben (> 65 éves), mint fiatalokban (18-40 éves). Azonban a terminális felezési idő nem különbözött lényegesen. Dózismódosításra idősek esetében nincs szükség. A hidroklorotiazid átlagos plazmafelezési ideje a jelentések szerint 5-15 óra.

Biotranszformáció

^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80-85%-a változatlan irbezartánnak tulajdonítható. Az irbezartánt glükuronid konjugáció és oxidáció révén a máj metabolizálja. A fő keringő metabolit az irbezartán-glükuronid (körülbelül 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint az irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 izoenzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai mind biliáris, mind renális úton kiválasztódnak. ^{14}C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolása után a radioaktivitás mintegy 20%-a van jelen a vizeletben, a többi a székletben. Az adag kevesebb mint 2%-a a vizeletben változatlan irbezartán alakjában választódik ki. A hidroklorotiazid nem metabolizálódik, hanem gyorsan eliminálódik a veséken keresztül. Az orális adag legalább 61%-a 24 órán belül változatlan alakban ürül. A hidroklorotiazid átjut a placentán, de nem hatol át a vér-agy gáton, és kiválasztódik az anyatejbe.

Vesekárosodás

Vesekárosodott vagy haemodialízisben részesülő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak jelentősen. Az irbezartán haemodialízissel nem távolítható el. Azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance értéke < 20 ml/perc, a hidroklorotiazid eliminációs felezési ideje 21 órára nőtt.

Májkárosodás

Enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem módosulnak jelentősen. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeken nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Irbezartán/hidroklorotiazid

A patkányokkal és makákókkal végzett, legfeljebb 6 hónapig tartó vizsgálatokban kapott eredmények azt mutatták, hogy a kombináció alkalmazása nem növelte az egyes komponensek jelentett toxicitását, és nem idézett elő új toxicitást. Továbbá toxikológiai szinergista hatást nem észleltek.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombinációval mutagenításra vagy klasztogenításra utaló jeleket nem találtak. Az irbezartán és hidroklorotiazid kombináció karcinogén potenciálját állatkísérletekben nem vizsgálták.

Az irbezartán/hidroklorotiazid kombináció termékenységre gyakorolt hatását állatoknál nem vizsgálták. Nem észleltek teratogén hatást patkányoknál, amikor irbezartán és hidroklorotiazid kombinációját az anyára toxikus dózisokban alkalmazták.

Irbezartán

Nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban az irbezartán nagy dózisa a vörösvértest paraméterek csökkenését okozták. Nagyon nagy dózisokban patkányoknál és makákóknál a vese degeneratív elváltozásait okozta (mint például intersticiális nephritis, tubulus dystensio, bazofil festődésű tubulusok, a plazma karbamid- és kreatininkoncentrációjának emelkedése), amelyeket az irbezartán hipotenzív hatása következtében csökkent veseperfúziónak tulajdonítanak. Az irbezartán továbbá a juxtaglomerularis sejtek hyperplasiájá/hypertrophiáját okozta. Ezt a változást az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonítják, amelynek klinikai relevanciája kicsi.

Mutagenitás, klasztogenitás vagy karcinogenitás jeleit nem észlelték.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet. Állatkísérletekben az irbezartán patkány foetusoknál átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence kavitáció, hidroureter vagy subcutan oedema), amelyek születés után megszűntek. Nyulaknál, az anyákra jelentősen toxikus dózisok, beleértve halálos dózisokat is, hatására vetélést vagy a magzat korai felszívódását észleltek. Teratogén hatást sem patkánynál sem nyúlnál nem figyeltek meg. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúl magzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Hidroklorotiazid

A genotoxikus vagy karcinogén hatással kapcsolatban ellentmondó eredményeket figyeltek meg néhány kísérleti modellen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Hidegen duzzadó kukoricakeményítő

Szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Vörös és sárga vas-oxid

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3350

Vörös és fekete vas-oxid

Karnauba pálmaviasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
28 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
30 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
56 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
84 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
90 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
98 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolásban.
56×1 filmtabletta dobozban PVC/PVDC/Alumínium adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. október 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. október 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS VAGY HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta
28 tabletta
56 tabletta
56 x 1 tabletta
98 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14-28-56-98 tabletta:

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

56 x 1 tabletta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta
28 tabletta
56 tabletta
56 x 1 tabletta
98 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14-28-56-98 tabletta:

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

56 x 1 tabletta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmtabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tableta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14-28-56-84-98 tableta:

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

30 - 56 x 1 - 90 tableta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK KÜLSŐ DOBOZ
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmtabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg irbezartán és 12,5 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES
--

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tableta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14-28-56-84-98 tableta:

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

30 - 56 x 1 - 90 tableta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CoAprovel 300 mg/25 mg filmtabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg irbezartán és 25 mg hidroklorotiazid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

CoAprovel 300 mg/25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CoAprovel 300 mg/25 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14-28-56-84-98 tabletta:

H
K
Sze
Cs
P
Szo
V

30 - 56 x 1 - 90 tabletta:

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára
CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CoAprovel, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CoAprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a CoAprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CoAprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CoAprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A CoAprovel két hatóanyag, az irbezartán és a hidroklorotiazid kombinációja.

Az irbezartán angiotenzin-II-receptor-antagonistaként ismert gyógyszerek csoportjához tartozik. Az angiotenzin-II, egy a szervezetben termelődő anyag, amely az erek receptoraihoz való kötődése révén, azokat összehúzza. Ennek következtében a vérnyomás megemelkedik. Az irbezartán megakadályozza az angiotenzin-II kötődését ezekhez a receptorokhoz, így az erek ellazulnak, és csökken a vérnyomás. A hidroklorotiazid egyike azon gyógyszereknek (az úgynevezett tiazid típusú vízhajtók), amelyek fokozzák a vizeletkiválasztást, és ezáltal csökkentik a vérnyomást.

A CoAprovel két hatóanyaga együtt a vérnyomást nagyobb mértékben csökkenti, mint a két hatóanyag bármelyike önmagában alkalmazva.

A CoAprovel-t abban az esetben alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésére, amikor a vérnyomás irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal önmagában nem szabályozható megfelelően.

2. Tudnivalók a CoAprovel szedése előtt

Ne szedje a CoAprovel-t:

- ha **allergiás** az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha **allergiás** a hidroklorotiazidra vagy bármely más szulfonamid származékú gyógyszerre
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján** (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a CoAprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt.)
- ha **súlyos máj- vagy veseproblémái** vannak
- ha **nehezen ürít vizeletet**
- ha a kezelőorvosa megállapította, hogy **az Ön vérében tartósan magas a kalcium- vagy alacsony a káliumszint**
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A CoAprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre:

- **fokozott hányás és hasmenés** esetén
 - **veseproblémák** vagy **veseátültetés** esetén
 - **szívproblémák** esetén
 - **májproblémák** esetén
 - **cukorbetegség** esetén
 - ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora, nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
 - **bőrfarkas** esetén, (lupusz eritematozus betegség, lupusz vagy SLE néven is ismert)
 - olyan állapot esetén, mely az aldosteron hormon fokozott elválasztásával kapcsolatos, amely nátrium visszatartást és ennek következtében vérnyomás emelkedést okoz (**primer aldosteronizmus**)
 - ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.
 - ha volt már **bőrrákja**, vagy ha a kezelés során **váratlan bőrelváltozást tapasztal**. A hidroklorotiaziddal, különösen a nagy dózissal történő hosszú távú kezelés növelheti a bőr- és ajakrák egyes típusainak (nem melanóma típusú bőrrák) kockázatát. Védje bőrét a napsugárzástól és az UV-sugartól a CoAprovel szedése alatt
- ha a múltban a hidroklorotiazid bevitelét követően légzési vagy tüdőt érintő problémát tapasztalt (beleértve a tüdőgyulladást vagy a tüdőben felgyülemelő folyadékot is). Ha a CoAprovel bevitelét követően súlyos légszomj vagy légzési nehézség jelentkezik Önnél, azonnal forduljon orvoshoz!

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a CoAprovel alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezelésről kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba a CoAprovel alkalmazását.

Lásd még a „Ne szedje a CoAprovel-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A CoAprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Tájékoztatnia kell kezelőorvosát az alábbiakról:

- ha **alacsony sótartalmú étrenden** van
- olyan tünetek esetén, mint például **túlzott szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, izomfájdalom vagy görcsök, hányinger, hányás**, vagy **rendellenesen gyors szívverés**, amelyek a hidroklorotiazid (a CoAprovel-ben található) túlzott hatására utalhatnak
- ha azt tapasztalja, hogy bőre fokozottan **érzékeny a napfényre**, és a leégésre jellemző tünetek (mint például bőrpír, viszketés, duzzanat, hólyagképződés) a szokásosnál gyorsabban jelentkeznek
- ha **operáció** (sebészi beavatkozás), vagy **altatás** előtt áll
- ha a CoAprovel szedése közben **egyik vagy mindkét szemén romlik a látása vagy fájdalom alakul ki bennük**. Ezek a tünetek a szem érhártyáján belüli folyadékhalmozódásra (koroideális effúzió vagy folyadékgyülem) vagy a szembenyomás emelkedésére (zöldhályog) utalhatnak és a CoAprovel bevitelét követően órákon – heteken belül jelentkezhetnek. Ez kezelés nélkül végleges látásvesztéshez vezethet. Ha korábban már volt penicillin- vagy szulfonamid-allergiája, akkor nagyobb a kockázata annak, hogy ez kialakul Önnél. A CoAprovel-kezelést abba kell hagynia, és azonnal orvoshoz kell fordulnia.

Az ebben a gyógyszerben lévő **hidroklorotiazid pozitív doppingvizsgálati eredményt okozhat**.

Gyermekek és serdülők

A CoAprovel nem adható gyermekeknek és serdülőkorúaknak (18 év alatt).

Egyéb gyógyszerek és a CoAprovel

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Vizelethajtók, mint a CoAprovel-ben lévő hidroklorotiazid, hatással lehet más gyógyszerekre. Lítiumot tartalmazó készítményeket nem szabad a CoAprovel-lel együtt szedni kezelőorvosa szigorú ellenőrzése nélkül.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje a CoAprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérvizsgálatok végzésére lehet szükség Önnél, ha az alábbiak valamelyikét szedi:

- káliumpótlókat
- káliumtartalmú sópótlókat
- káliummegtakarító gyógyszereket vagy más diuretikumokat (vizelethajtókat)
- egyes hashajtókat
- köszvény kezelésére szolgáló gyógyszereket
- terápiás célú D-vitamin pótlókat
- szívritmust szabályozó gyógyszereket
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket (szájon át használatos tablettákat, mint a repaglinid vagy inzulint)
- karbamazepin (az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer)

Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha Ön egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, szteroidokat, daganatellenes szereket, fájdalomcsillapítókat, ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszereket vagy a vér koleszterinszínjének csökkentésére kolesztiramin és kolesztipol gyantákat szed.

A CoAprovel egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A CoAprovel táplálékkal, vagy anélkül szedhető.

Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha Ön alkoholt fogyaszt, fokozott szédülést érezhet felálláskor, különösen akkor, ha ülőhelyzetből áll fel, mely a CoAprovel-ben lévő hidroklorotiazid hatásának tulajdonítható.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba a CoAprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a CoAprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A CoAprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. A CoAprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A CoAprovel a járművezetési és a gépek kezelésének képességét nem valószínű, hogy befolyásolja. Azonban a magas vérnyomás kezelése során esetenként szédülés vagy fáradtság fordulhat elő. Ha ilyen tüneteket észlel beszélje meg orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

A CoAprovel laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny (pl. tejcukor), keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A CoAprovel nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a CoAprovel-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A CoAprovel ajánlott napi adagja egy vagy két tablettát. A CoAprovel-t kezelőorvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezeléssel hogyan térjen át a CoAprovel-re.

Az alkalmazás módja

A CoAprovel-t **szájon át kell alkalmazni.**

A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel) kell lenyelni. A CoAprovel bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is. Igyekezzen a napi adagját minden nap körülbelül azonos időben bevenni. Fontos, hogy addig szedje a CoAprovel-t, ameddig kezelőorvosa másképp nem rendeli.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatást a kezelés megkezdése után 6-8 héttel fogja elérni.

Ha az előírtnál több CoAprovel-t vett be:

Ha véletlenül túl sok tablettát vesz be, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Gyermekek nem szedhetik a CoAprovel-t

A CoAprovel nem adható 18 év alatti gyermekeknek. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni a CoAprovel-t:

Ha véletlenül kihagyott egy napi adagot, úgy a következő adagot a szokásos időben vegye be. A soron következő előírt adagolási időpontban ne alkalmazzon dupla adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek és orvosi megfigyelést tehetnek szükségessé.

Ritkán allergiás bőrreakciókat (kipirulás, kiütések), továbbá az arcra, az ajkakra és/vagy nyelvre korlátozott vizenyőt jelentettek az irbezárt szedő betegek körében.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy úgy érzi, hogy fullad, ne szedje a CoAprovel-t, és azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

A CoAprovel-lel kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hányinger/hányás
- vizelési rendellenesség
- fáradtság
- szédülés (beleértve a fekvő vagy ülő testhelyzetből történő felállást)
- a vérvizsgálat egy enzim (kreatinkináz) szintjének emelkedését, amely az izom és a szív működését méri vagy a vese működését mérő anyagok emelkedett vérszintjét (vér urea nitrogén, kreatinin) mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hasmenés
- alacsony vérnyomás
- gyengeség
- gyors szívverés
- kipirulás,
- vizenyő
- szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák
- a vérvizsgálat a kálium- és a nátriumszint csökkenését mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

A CoAprovel forgalomba kerülése óta jelentett mellékhatások

Az CoAprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: fejfájás, fülszűgés, köhögés, ízérzés zavara, emésztési zavarok, izom- és ízületi fájdalom, májfunkciók romlása és vesefunkció károsodás, a vér káliumszint növekedése, allergiás reakciók mint például kipirulás, kiütések, arc, ajak, száj, nyelv vagy garat vizenyő. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mint minden, két hatóanyagot tartalmazó kombináció esetén, az egyes összetevők szedésével kapcsolatos egyetlen lehetséges mellékhatás sem zárható ki.

Csak irbezartán szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

A fent említett mellékhatásokon kívül mellkasi fájdalomról, súlyos allergiás reakciókról (anafilaxiás sokk), a vörösvértestek számának csökkenéséről (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), és a vérlemezkék (a véralvadáshoz szükséges alakos elemek) számának csökkenéséről és alacsony vércukorszintekről is beszámoltak.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

Csak hidroklorotiazid szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

Étvágytalanság, gyomorégés, gyomorgörcs, székrekedés, sárgaság (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése), hasnyálmirigy-gyulladás, amely a has felső részén jelentkező súlyos fájdalommal jár gyakran hányingerrel és hányással, alvászavarok, depresszió, látászavar, fehérvérsejtek hiánya, amely gyakori fertőzésekhez vezethet, láz, vérlemezkesszám csökkenés, (a véralvadáshoz szükséges vérsajt), vörösvérsejtszám-csökkenés (anémia) amelyet fáradtság jellemez, fejfájás, fulladás érzése testmozgás közben, szédülés, sápadtság, vesebetegség, tüdőbetegség beleértve a tüdőgyulladást vagy folyadék

felgyülemelését a tüdőben, a bőr fokozott nap iránti érzékenysége, érgyulladás, egy bőrbetegség, amely testszerte bőrhámlással jár, bőrfarkas, amely az arcon, a nyakon és a fejbőrön megjelenő bőrküttéssel azonosítható, allergiás reakciók, gyengeség és izomgörcs, szívritmuszavar, vérnyomáscsökkenés testhelyzet változtatást követően, nyálmirigyduzzanat, magas vércukorszint, cukor a vizeletben, egyes vérzsírok szintjének megemelkedése, magas vér húgysavszint, amely kösvényt okozhat.

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): akut légzési nehézség (tünetei lehet többek között a súlyos nehézlégzés, láz, gyengeség, zavartság).

Nem ismert (gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): bőr- és ajakrák (nem melanóma típusú bőrrák), látásromlás vagy szemfájdalom a magas szembenyomás miatt (a szem érthártyáján belüli folyadékfelhalmozódás [koroideális effúzió vagy folyadékgyülem] vagy akut zárt zugú zöldhályog lehetséges jelei).

Ismeretes, hogy a hidroklorotiaziddal összefüggő mellékhatások fokozódhatnak a hidroklorotiazid magasabb adagjainak alkalmazásakor.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CoAprovel-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP, Felh.:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CoAprovel?

- ☐ A készítmény hatóanyagai az irbezartán és a hidroklorotiazid. A CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletta 150 mg irbezartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.
- ☐ Egyéb összetevők mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, hidrofil koloid szilícium-dioxid, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, vörös- és sárga vas-oxid (E172). Lásd 2 pont „Az CoAprovel laktózt tartalmaz”.

Milyen a CoAprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletta barackszínű, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2775 szám bevéséssel ellátva.

A CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletta 14, 28, 56 vagy 98 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban van forgalomban. A kórházak számára létezik 56 × 1 tablettát tartalmazó egységadagos buboréksomagolás is.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára
CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CoAprovel, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CoAprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a CoAprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CoAprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CoAprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A CoAprovel két hatóanyag, az irbezartán és a hidroklorotiazid kombinációja.

Az irbezartán angiotenzin-II-receptor-antagonistaként ismert gyógyszerek csoportjához tartozik. Az angiotenzin-II, egy a szervezetben termelődő anyag, amely az erek receptoraihoz való kötődése révén, azokat összehúzza. Ennek következtében a vérnyomás megemelkedik. Az irbezartán megakadályozza az angiotenzin-II kötődését ezekhez a receptorokhoz, így az erek ellazulnak, és csökken a vérnyomás. A hidroklorotiazid egyike azon gyógyszereknek (az úgynevezett tiazid típusú vízhajtók), amelyek fokozzák a vizeletkiválasztást, és ezáltal csökkentik a vérnyomást.

A CoAprovel két hatóanyaga együtt a vérnyomást nagyobb mértékben csökkenti, mint a két hatóanyag bármelyike önmagában alkalmazva.

A CoAprovel-t abban az esetben alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésére, amikor a vérnyomás irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal önmagában nem szabályozható megfelelően.

2. Tudnivalók a CoAprovel szedése előtt

Ne szedje a CoAprovel-t:

- ha **allergiás** az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha **allergiás** a hidroklorotiazidra vagy bármely más szulfonamid származékú gyógyszerre
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján** (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a CoAprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt.)
- ha **súlyos máj- vagy veseproblémái** vannak
- ha **nehezen ürít vizeletet**
- ha a kezelőorvosa megállapította, hogy **az Ön vérében tartósan magas a kalcium- vagy alacsony a káliumszint**
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A CoAprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, **ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre**

- **fokozott hányás és hasmenés** esetén
 - **veseproblémák** vagy **veseátültetés** esetén
 - **szívproblémák** esetén
 - **májproblémák** esetén
 - **cukorbetegség** esetén
 - ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora, nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
 - **bőrfarkas** esetén, (lupusz eritematozus betegség, lupusz vagy SLE néven is ismert)
 - olyan állapot esetén, mely az aldosteron hormon fokozott elválasztásával kapcsolatos, amely nátrium visszatartást és ennek következtében vérnyomás emelkedést okoz (**primer aldosteronizmus**)
 - ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.
 - ha volt már **bőrrákja**, vagy ha a kezelés során **váratlan bőrelváltozást tapasztal**. A hidroklorotiaziddal, különösen a nagy dózissal történő hosszú távú kezelés növelheti a bőr- és ajakrák egyes típusainak (nem melanóma típusú bőrrák) kockázatát. Védje bőrét a napsugárzástól és az UV-sugartól a CoAprovel szedése alatt
- ha a múltban a hidroklorotiazid bevitelét követően légzési vagy tüdőt érintő problémát tapasztalt (beleértve a tüdőgyulladást vagy a tüdőben felgyülemelő folyadékot is). Ha a CoAprovel bevitelét követően súlyos légszomj vagy légzési nehézség jelentkezik Önnél, azonnal forduljon orvoshoz!

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a CoAprovel alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezelésről kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba a CoAprovel alkalmazását.

Lásd még a „Ne szedje a CoAprovel-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A CoAprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Tájékoztatnia kell kezelőorvosát az alábbiakról:

- ha **alacsony sótartalmú étrenden** van
- olyan tünetek esetén, mint például **túlzott szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, izomfájdalom vagy görcsök, hányinger, hányás**, vagy **rendellenesen gyors szívverés**, amelyek a hidroklorotiazid (a CoAprovel-ben található) túlzott hatására utalhatnak
- ha azt tapasztalja, hogy bőre fokozottan **érzékeny a napfényre**, és a leégésre jellemző tünetek (mint például bőrpír, viszketés, duzzanat, hólyagképződés) a szokásosnál gyorsabban jelentkeznek
- ha **operáció** (sebészi beavatkozás), vagy **altatás** előtt áll
- ha a CoAprovel szedése közben **egyik vagy mindkét szemén romlik a látása vagy fájdalom alakul ki bennük**. Ezek a tünetek a szem érhártyáján belüli folyadékhalmozódásra (koroideális effúzió vagy folyadékgyülem) vagy a szembenyomás emelkedésére (zöldhályog) utalhatnak és a CoAprovel bevitelét követően órákon – heteken belül jelentkezhetnek. Ez kezelés nélkül végleges látásvesztéshez vezethet. Ha korábban már volt penicillin- vagy szulfonamid-allergiája, akkor nagyobb a kockázata annak, hogy ez kialakul Önnél. A CoAprovel-kezelést abba kell hagynia, és azonnal orvoshoz kell fordulnia.

Az ebben a gyógyszerben lévő hidroklorotiazid pozitív dopingvizsgálati eredményt okozhat.

Gyermekek és serdülők

A CoAprovel nem adható gyermekeknek és serdülőkorúaknak (18 év alatt).

Egyéb gyógyszerek és a CoAprovel

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Vizelethajtók, mint a CoAprovel-ben lévő hidroklorotiazid, hatással lehet más gyógyszerekre. Lítiumot tartalmazó készítményeket nem szabad a CoAprovel-lel együtt szedni kezelőorvosa szigorú ellenőrzése nélkül.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje a CoAprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérvizsgálatok végzésére lehet szükség Önnél, ha az alábbiak valamelyikét szedi:

- káliumpótlókat
- káliumtartalmú sópótlókat
- káliummegtakarító gyógyszereket vagy más diuretikumokat (vizelethajtókat)
- egyes hashajtókat
- köszvény kezelésére szolgáló gyógyszereket
- terápiás célú D-vitamin pótlókat
- szívritmust szabályozó gyógyszereket
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket (szájon át használatos tablettákat, mint a repaglinid vagy inzulint)
- karbamazepin (az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer)

Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha Ön egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, szteroidokat, daganatellenes szereket, fájdalomcsillapítókat, ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszereket vagy a vér koleszterinszínének csökkentésére kolesztiramin és kolesztipol gyantákat szed.

A CoAprovel egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A CoAprovel táplálékkal, vagy anélkül szedhető.

Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha Ön alkoholt fogyaszt, fokozott szédülést érezhet felálláskor, különösen akkor, ha ülőhelyzetből áll fel, mely a CoAprovel-ben lévő hidroklorotiazid hatásának tulajdonítható.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba a CoAprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a CoAprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A CoAprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. A CoAprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CoAprovel a járművezetési és a gépek kezelésének képességét nem valószínű, hogy befolyásolja. Azonban a magas vérnyomás kezelése során esetenként szédülés vagy fáradtság fordulhat elő. Ha ilyen tüneteket észlel beszélje meg orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

A CoAprovel laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny (pl. tejcukor), keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A CoAprovel nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a CoAprovel-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A CoAprovel ajánlott napi adagja egy tablettát. A CoAprovel-t kezelőorvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezeléssel hogyan térjen át a CoAprovel-re.

Az alkalmazás módja

A CoAprovel-t **szájon át** kell **alkalmazni**.

A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel) kell lenyelni. A CoAprovel bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is. Igyekezzen a napi adagját minden nap körülbelül azonos időben bevenni. Fontos, hogy addig szedje a CoAprovel-t, ameddig kezelőorvosa másképp nem rendeli.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatást a kezelés megkezdése után 6-8 héttel fogja elérni.

Ha az előírtnál több CoAprovel-t vett be:

Ha véletlenül túl sok tablettát vesz be, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Gyermekek nem szedhetik a CoAprovel-t

A CoAprovel nem adható 18 év alatti gyermekeknek. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni a CoAprovel-t:

Ha véletlenül kihagyott egy napi adagot, úgy a következő adagot a szokásos időben vegye be. A soron következő előírt adagolási időpontban ne alkalmazzon dupla adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek és orvosi megfigyelést tehetnek szükségessé.

Ritkán allergiás bőrreakciókat (kipirulás, kiütések), továbbá az arcra, az ajkakra és/vagy nyelvre korlátozott vizenyőt jelentettek az irbeztartant szedő betegek körében.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy úgy érzi, hogy fullad, ne szedje a CoAprovel-t, és azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

A CoAprovel-lel kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hányinger/hányás
- vizeleti rendellenesség
- fáradtság
- szédülés (beleértve a fekvő vagy ülő testhelyzetből történő felállást)
- a vérvizsgálat egy enzim (kreatinkináz) szintjének emelkedését, amely az izom és a szív működését méri vagy a vese működését mérő anyagok emelkedett vérszintjét (vér urea nitrogén, kreatinin) mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hasmenés
- alacsony vérnyomás
- gyengeség
- gyors szívverés
- kipirulás,
- vizenyő
- szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák
- a vérvizsgálat a kálium- és a nátriumszint csökkenését mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

A CoAprovel forgalomba kerülése óta jelentett mellékhatások

Az CoAprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: fejfájás, fülcsengés, köhögés, ízérzés zavara, emésztési zavarok, izom- és ízületi fájdalom, májfunkciók romlása és vesefunkció károsodás, a vér káliumszint növekedése, allergiás reakciók mint például kipirulás, kiütések, arc, ajak, száj, nyelv vagy garat vizenyő. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mint minden, két hatóanyagot tartalmazó kombináció esetén, az egyes összetevők szedésével kapcsolatos egyetlen lehetséges mellékhatás sem zárható ki.

Csak irbezartán szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

A fent említett mellékhatásokon kívül mellkasi fájdalomról, súlyos allergiás reakciókról (anafilaxiás sokk), a vörösvértestek számának csökkenéséről (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), és a vérlemezék (a véralvadáshoz szükséges alakos elemek) számának csökkenéséről és alacsony vércukorszintekről is beszámoltak.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

Csak hidroklorotiazid szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

Étvágytalanság, gyomorégés, gyomorgörcs, székrekedés, sárgaság (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése), hasnyálmirigy-gyulladás, amely a has felső részén jelentkező súlyos fájdalommal jár gyakran hányingerrel és hányással, alvászavarok, depresszió, látászavar, fehérvérsejtek hiánya, amely gyakori fertőzésekhez vezethet, láz, vérlemezkeszám csökkenés, (a véralvadáshoz szükséges vörösvérsejtszám-csökkenés (anémia) amelyet fáradtság jellemez, fejfájás, fulladás érzése testmozgás közben, szédülés, sápadtság, vesebetegség, tüdőbetegség beleértve a tüdőgyulladást vagy folyadék felgyülemlését a tüdőben, a bőr fokozott nap iránti érzékenysége, érgyulladás, egy bőrbetegség,

amely testszerte bőrhámlással jár, bőrfarkas, amely az arcon, a nyakon és a fejbőrön megjelenő bőrkütiással azonosítható, allergiás reakciók, gyengeség és izomgörcs, szívritmuszavar, vérnyomáscsökkenés testhelyzet változtatást követően, nyálmirigyduzzanat, magas vércukorszint, cukor a vizeletben, egyes vérzsírok szintjének megemelkedése, magas vér húgysavszint, amely köszvényt okozhat.

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): akut légzési nehézség (tünetei lehet többek között a súlyos nehézlégzés, láz, gyengeség, zavartság).

Nem ismert (gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): bőr- és ajakrák (nem melanóma típusú bőrrák), látásromlás vagy szemfájdalom a magas szembenyomás miatt (a szem érthártyáján belüli folyadékfelhalmozódás [koroideális effúzió vagy folyadékgyülem] vagy akut zárt zugú zöldhályog lehetséges jelei).

Ismeretes, hogy a hidroklorotiaziddal összefüggő mellékhatások fokozódhatnak a hidroklorotiazid magasabb adagjainak alkalmazásakor.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CoAprovel-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP, Felh.:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CoAprovel?

- ☐ A készítmény hatóanyagai az irbezartán és a hidroklorotiazid. A CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletta 300 mg irbezartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.
- ☐ Egyéb összetevők mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, hidrofil koloid szilícium-dioxid, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, vörös- és sárga vas-oxid (E172). Lásd 2 pont „Az CoAprovel laktózt tartalmaz”.

Milyen a CoAprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletta barackszínű, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2776 szám bevéséssel ellátva.

A CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletta 14, 28, 56 vagy 98 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban van forgalomban. A kórházak számára létezik 56 × 1 tablettát tartalmazó egységadagos buboréksomagolás is.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára
CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmtabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CoAprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CoAprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a CoAprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CoAprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CoAprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A CoAprovel két hatóanyag, az irbezartán és a hidroklorotiazid kombinációja.

Az irbezartán angiotenzin-II-receptor-antagonistaként ismert gyógyszerek csoportjához tartozik. Az angiotenzin-II egy a szervezetben termelődő anyag, amely az erek receptoraihoz való kötődése révén, azokat összehúzza. Ennek következtében a vérnyomás megemelkedik. Az irbezartán megakadályozza az angiotenzin-II kötődését ezekhez a receptorokhoz, így az erek ellazulnak, és csökken a vérnyomás. A hidroklorotiazid egyike azon gyógyszereknek (az úgynevezett tiazid típusú vízhajtók), amelyek fokozzák a vizeletkiválasztást, és ezáltal csökkentik a vérnyomást.

A CoAprovel két hatóanyaga együtt a vérnyomást nagyobb mértékben csökkenti, mint a két hatóanyag bármelyike önmagában alkalmazva.

A CoAprovel-t abban az esetben alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésére, amikor a vérnyomás irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal önmagában nem szabályozható megfelelően.

2. Tudnivalók a CoAprovel szedése előtt

Ne szedje a CoAprovel-t:

- ha **allergiás** az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha **allergiás** a hidroklorotiazidra vagy bármely más szulfonamid származékú gyógyszerre
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján** (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a CoAprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt.)
- ha **súlyos máj- vagy veseproblémái** vannak
- ha **nehezen ürít vizeletet**
- ha a kezelőorvosa megállapította, **hogy az Ön vérében tartósan magas a kalcium- vagy alacsony a káliumszint**
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A CoAprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, **ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre:**

- **fokozott hányás és hasmenés** esetén
 - **veseproblémák** vagy **veseátültetés** esetén
 - **szívproblémák** esetén
 - **májproblémák** esetén
 - **cukorbetegség** esetén
 - ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora, nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
 - **bőrfarkas** esetén (lupusz eritematozusis betegsége, lupusz vagy SLE néven is ismert)
 - olyan állapot esetén, mely az aldosteron hormon fokozott elválasztásával kapcsolatos, amely nátrium visszatartást és ennek következtében vérnyomás emelkedést okoz (**primer aldosteronizmus**)
 - ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.
 - ha volt már **bőrrákja**, vagy ha a kezelés során **váratlan bőrelváltozást tapasztal**. A hidroklorotiaziddal, különösen a nagy dózissal történő hosszú távú kezelés növelheti a bőr- és ajakrák egyes típusainak (nem melanóma típusú bőrrák) kockázatát. Védje bőrét a napsugárzástól és az UV-sugartól a CoAprovel szedése alatt
- ha a múltban a hidroklorotiazid bevitelét követően légzési vagy tüdőt érintő problémát tapasztalt (beleértve a tüdőgyulladást vagy a tüdőben felgyülemelő folyadékot is). Ha a CoAprovel bevitelét követően súlyos légszomj vagy légzési nehézség jelentkezik Önnél, azonnal forduljon orvoshoz!

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a CoAprovel alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba a CoAprovel alkalmazását.

Lásd még a „Ne szedje a CoAprovel-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A CoAprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Tájékoztatnia kell kezelőorvosát az alábbiakról:

- ha **alacsony sótartalmú étrend** van
- olyan tünetek esetén, mint például **túlzott szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, izomfájdalom vagy görcsök, hányinger, hányás**, vagy **rendellenesen gyors szívverés**, amelyek a hidroklorotiazid (a CoAprovel-ben található) túlzott hatására utalhatnak
- ha azt tapasztalja, hogy bőre fokozottan **érzékeny a napfényre**, és a leégésre jellemző tünetek (mint például bőrpír, viszketés, duzzanat, hólyagképződés) a szokásosnál gyorsabban jelentkeznek
- ha **operáció** (sebészi beavatkozás), vagy **altatás** előtt áll
- ha a CoAprovel szedése közben **egyik vagy mindkét szemén romlik a látása vagy fájdalom alakul ki bennük**. Ezek a tünetek a szem érhártyáján belüli folyadékhalmozódásra (koroideális effúzió vagy folyadékgyülem) vagy a szembenyomás emelkedésére (zöldhályog) utalhatnak és a CoAprovel bevitelét követően órákon – heteken belül jelentkezhetnek. Ez kezelés nélkül végleges látásvesztéshez vezethet. Ha korábban már volt penicillin- vagy szulfonamid-allergiája, akkor nagyobb a kockázata annak, hogy ez kialakul Önnél. A CoAprovel-kezelést abba kell hagynia, és azonnal orvoshoz kell fordulnia.

Az ebben a gyógyszerben lévő hidroklorotiazid pozitív doppingvizsgálati eredményt okozhat.

Gyermekek és serdülők

A CoAprovel nem adható gyermekeknek és serdülőkorúaknak (18 év alatt).

Egyéb gyógyszerek és a CoAprovel

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Vizelethajtók, mint a CoAprovel-ben lévő hidroklorotiazid, hatással lehet más gyógyszerekre. Lítiumot tartalmazó készítményeket nem szabad a CoAprovel-lel együtt szedni kezelőorvosa szigorú ellenőrzése nélkül.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje a CoAprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérvizsgálatok végzésére lehet szükség Önnél, ha az alábbiak valamelyikét szedi:

- káliumpótlókat
- káliumtartalmú sópótlókat
- káliummegtakarító gyógyszereket vagy más diuretikumokat (vizelethajtókat)
- egyes hashajtókat
- köszvény kezelésére szolgáló gyógyszereket
- terápiás célú D-vitamin pótlókat
- szívritmust szabályozó gyógyszereket
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket (szájon át használatos tablettákat, mint a repaglinid vagy inzulint)
- karbamazepin (az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer)

Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha Ön egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, szteroidokat, daganatellenes szereket, fájdalomcsillapítókat, ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszereket vagy a vér koleszterinszínjének csökkentésére kolesztiramin és kolesztipol gyantákat szed.

A CoAprovel egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A CoAprovel táplálékkal, vagy anélkül szedhető.

Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha Ön alkoholt fogyaszt, fokozott szédülést érezhet felálláskor, különösen akkor, ha ülőhelyzetből áll fel, mely a CoAprovel-ben lévő hidroklorotiazid hatásának tulajdonítható.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba a CoAprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a CoAprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A CoAprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. A CoAprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CoAprovel a járművezetési és a gépek kezelésének képességét nem valószínű, hogy befolyásolja. Azonban a magas vérnyomás kezelése során esetenként szédülés vagy fáradtság fordulhat elő. Ha

ilyen tüneteket észlel, beszélje meg kezelőorvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

A CoAprovel laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny (pl. tejcukor), keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A CoAprovel nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a CoAprovel-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A CoAprovel ajánlott napi adagja egy vagy két tablettát. A CoAprovel-t kezelőorvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezelésről hogyan térjen át a CoAprovel-re.

Az alkalmazás módja

A CoAprovel-t **szájon át** kell **alkalmazni**.

A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel) kell lenyelni. A CoAprovel bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is. Igyekezzen a napi adagját minden nap, lehetőleg körülbelül azonos időben bevenni. Fontos, hogy addig szedje a CoAprovel-t, ameddig kezelőorvosa másképp nem rendeli.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatást a kezelés megkezdése után 6-8 héttel fogja elérni.

Ha az előírtnál több CoAprovel-t vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vesz be, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Gyermekek nem szedhetik a CoAprovel-t

A CoAprovel nem adható 18 év alatti gyermekeknek. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni a CoAprovel-t:

Ha véletlenül kihagyott egy napi adagot, úgy a következő adagot a szokásos időben vegye be. A soron következő előírt adagolási időpontban ne alkalmazzon dupla adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek és orvosi megfigyelést tehetnek szükségessé.

Ritkán allergiás bőrreakciókat (kipirulás, kiütések), továbbá az arcra, az ajkakra és/vagy nyelvre korlátozott vizenyőt jelentettek az irbeartant szedő betegek körében.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy úgy érzi, hogy fullad, ne szedje a CoAprovel-t, és azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

A CoAprovel-lel kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hányinger/hányás
- vizelési rendellenesség
- fáradtság
- szédülés (beleértve a fekvő vagy ülő testhelyzetből történő felállást)
- a vérvizsgálat egy enzim (kreatinkináz) szintjének emelkedését, amely az izom és a szív működését méri vagy a vese működését mérő anyagok emelkedett vérszintjét (vér urea nitrogén, kreatinin) mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hasmenés
- alacsony vérnyomás
- gyengeség
- gyors szívverés
- kipirulás
- vizenyő,
- szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák,
- a vérvizsgálat a kálium- és a nátriumszint csökkenését mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

A CoAprovel forgalomba kerülése óta jelentett mellékhatások

Az CoAprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: fejfájás, fülcsengés, köhögés, ízérzés zavara, emésztési zavarok, izom- és ízületi fájdalom, májfunkciók romlása és vesefunkció károsodás, a vér káliumszint növekedése, allergiás reakciók mint pl. kipirulás, kiütések, arc, ajak, száj, nyelv vagy garat vizenyő. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mint minden, két hatóanyagot tartalmazó kombináció esetén, az egyes összetevők szedésével kapcsolatos egyetlen lehetséges mellékhatás sem zárható ki.

Csak irbezartán szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

A fent említett mellékhatásokon kívül mellkasi fájdalomról, súlyos allergiás reakciókról (anafilaxiás sokk), a vörösvértestek számának csökkenéséről (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), és a vérlemezkék (a véralvadáshoz szükséges alakos elemek) számának csökkenéséről és alacsony vércukorszintekről is beszámoltak.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

Csak hidroklorotiazid szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

Étvágytalanság, gyomorégés, gyomorgörcs, székrekedés, sárgaság (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése), hasnyálmirigy-gyulladás, amely a has felső részén jelentkező súlyos fájdalommal jár gyakran hányingerrel és hányással, alvászavarok, depresszió, látászavar, fehérvérsejtek hiánya, amely gyakori fertőzésekhez vezethet, láz, vérlemezkesszám csökkenés (a véralvadáshoz szükséges vérsejt), vörösvérsejtszám-csökkenés (anémia) amelyet fáradtság jellemez, fejfájás, fulladás érzése testmozgás közben, szédülés, sápadtság, vesebetegség, tüdőbetegség beleértve a tüdőgyulladást vagy folyadék felgyülemelését a tüdőben, a bőr fokozott nap iránti érzékenysége, érgyulladás, egy bőrbetegség, amely testszerte bőrhámlással jár, bőrfarkas, amely az arcon, a nyakon és a fejbőrön megjelenő bőrkiütéssel azonosítható, allergiás reakciók, gyengeség és izomgörcs, szívritmuszavar, vérnyomáscsökkenés testhelyzet változtatást követően, nyálmirigyduzzanat, magas vércukorszint,

cukor a vizeletben, egyes vérzsírok szintjének megemelkedése, magas vér húgysavszint, amely köszvényt okozhat.

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): akut légzési nehézség (tünetei lehet többek között a súlyos nehézlégzés, láz, gyengeség, zavartság).

Nem ismert (gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): bőr- és ajakrák (nem melanóma típusú bőrrák), látásromlás vagy szemfájdalom a magas szemelnyomás miatt (a szem érthártyáján belüli folyadékfelhalmozódás [koroideális effúzió vagy folyadékgyülem] vagy akut zárt zugú zöldhályog lehetséges jelei).

Ismeretes, hogy a hidroklorotiaziddal összefüggő mellékhatások fokozódhatnak a hidroklorotiazid magasabb adagjainak alkalmazásakor.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CoAprovel-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborécsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP, Felh.:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CoAprovel?

- A készítmény hatóanyagai az irbezartán és a hidroklorotiazid. A CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmtabletta 150 mg irbezartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, titán-dioxid, makrogol 3000, vörös és sárga vas-oxid, karnauba pálmaviasz. Lásd 2 pont „Az CoAprovel laktózt tartalmaz”.

Milyen a CoAprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmtabletta barackszínű, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2875 szám bevéséssel ellátva.

A CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmtabletta 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 tablettát tartalmazó buborécsomagolásban van forgalomban. A kórházak számára létezik 56 × 1 tablettát tartalmazó egységadagos buborécsomagolás is.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franciaország

Sanofi-Aventis, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára
CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmtabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CoAprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CoAprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a CoAprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CoAprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CoAprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A CoAprovel két hatóanyag, az irbezartán és a hidroklorotiazid kombinációja.

Az irbezartán angiotenzin-II-receptor-antagonistaként ismert gyógyszerek csoportjához tartozik. Az angiotenzin-II egy a szervezetben termelődő anyag, amely az erek receptoraihoz való kötődése révén, azokat összehúzza. Ennek következtében a vérnyomás megemelkedik. Az irbezartán megakadályozza az angiotenzin-II kötődését ezekhez a receptorokhoz, így az erek ellazulnak, és csökken a vérnyomás. A hidroklorotiazid egyike azon gyógyszereknek (az úgynevezett tiazid típusú vízhajtók), amelyek fokozzák a vizeletkiválasztást, és ezáltal csökkentik a vérnyomást.

A CoAprovel két hatóanyaga együtt a vérnyomást nagyobb mértékben csökkenti, mint a két hatóanyag bármelyike önmagában alkalmazva.

A CoAprovel-t abban az esetben alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésére, amikor a vérnyomás irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal önmagában nem szabályozható megfelelően.

2. Tudnivalók a CoAprovel szedése előtt

Ne szedje a CoAprovel-t:

- ha **allergiás** az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha **allergiás** a hidroklorotiazidra vagy bármely más szulfonamid származékú gyógyszerre
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján** (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a CoAprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt.)
- ha **súlyos máj- vagy veseproblémái** vannak
- ha **nehezen ürít vizeletet**
- ha a kezelőorvosa megállapította, **hogy az Ön vérében tartósan magas a kalcium- vagy alacsony a káliumszint**
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A CoAprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, **ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre:**

- **fokozott hányás és hasmenés** esetén
 - **veseproblémák** vagy **veseátültetés** esetén
 - **szívproblémák** esetén
 - **májproblémák** esetén
 - **cukorbetegség** esetén
 - ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora, nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
 - **bőrfarkas** esetén (lupusz eritematozus betegség, lupusz vagy SLE néven is ismert)
 - olyan állapot esetén, mely az aldosteron hormon fokozott elválasztásával kapcsolatos, amely nátrium visszatartást és ennek következtében vérnyomás emelkedést okoz (**primer aldosteronizmus**)
 - ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.
 - ha volt már **bőrrákja**, vagy ha a kezelés során **váratlan bőrelváltozást tapasztal**. A hidroklorotiaziddal, különösen a nagy dózissal történő hosszú távú kezelés növelheti a bőr- és ajakrák egyes típusainak (nem melanóma típusú bőrrák) kockázatát. Védje bőrét a napsugárzástól és az UV-sugartól a CoAprovel szedése alatt
- ha a múltban a hidroklorotiazid bevitelét követően légzési vagy tüdőt érintő problémát tapasztalt (beleértve a tüdőgyulladást vagy a tüdőben felgyülemelő folyadékot is). Ha a CoAprovel bevitelét követően súlyos légszomj vagy légzési nehézség jelentkezik Önnél, azonnal forduljon orvoshoz!

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a CoAprovel alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezelésről kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba a CoAprovel alkalmazását.

Lásd még a „Ne szedje a CoAprovel-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A CoAprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Tájékoztatnia kell kezelőorvosát az alábbiakról:

- ha **alacsony sótartalmú étrend** van
- olyan tünetek esetén, mint például **túlzott szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, izomfájdalom vagy görcsök, hányinger, hányás**, vagy **rendellenesen gyors szívverés**, amelyek a hidroklorotiazid (a CoAprovel-ben található) túlzott hatására utalhatnak
- ha azt tapasztalja, hogy bőre fokozottan **érzékeny a napfényre**, és a leégésre jellemző tünetek (mint például bőrpír, viszketés, duzzanat, hólyagképződés) a szokásosnál gyorsabban jelentkeznek
- ha **operáció** (sebészi beavatkozás), vagy **altatás** előtt áll
- ha a CoAprovel szedése közben **egyik vagy mindkét szemén romlik a látása vagy fájdalom alakul ki bennük**. Ezek a tünetek a szem érthártyáján belüli folyadékhalmozódásra (koroideális effúzió vagy folyadékgyülem) vagy a szembenyomás emelkedésére (zöldhályog) utalhatnak és a CoAprovel bevitelét követően órákon – heteken belül jelentkezhetnek. Ez kezelés nélkül végleges látásvesztéshez vezethet. Ha korábban már volt penicillin- vagy szulfonamid-allergiája, akkor nagyobb a kockázata annak, hogy ez kialakul Önnél. A CoAprovel-kezelést abba kell hagynia, és azonnal orvoshoz kell fordulnia.

Az ebben a gyógyszerben lévő hidroklorotiazid pozitív dopingvizsgálati eredményt okozhat.

Gyermekek és serdülők

A CoAprovel nem adható gyermekeknek és serdülőkorúaknak (18 év alatt).

Egyéb gyógyszerek és a CoAprovel

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Vizelethajtók, mint a CoAprovel-ben lévő hidroklorotiazid, hatással lehet más gyógyszerekre. Lítiumot tartalmazó készítményeket nem szabad a CoAprovel-lel együtt szedni kezelőorvosa szigorú ellenőrzése nélkül.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje a CoAprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérvizsgálatok végzésére lehet szükség Önnél, ha az alábbiak valamelyikét szedi:

- káliumpótlókat
- káliumtartalmú sópótlókat
- káliummegtakarító gyógyszereket vagy más diuretikumokat (vizelethajtókat)
- egyes hashajtókat
- köszvény kezelésére szolgáló gyógyszereket
- terápiás célú D-vitamin pótlókat
- szívritmust szabályozó gyógyszereket
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket (szájon át használatos tablettákat, mint a repaglinid, vagy inzulint)
- karbamazepin (az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer)

Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha Ön egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, szteroidokat, daganatellenes szereket, fájdalomcsillapítókat, ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszereket vagy a vér koleszterinszínjének csökkentésére kolesztiramin és kolesztipol gyantákat szed.

A CoAprovel egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A CoAprovel táplálékkal, vagy anélkül szedhető.

Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha Ön alkoholt fogyaszt, fokozott szédülést érezhet felálláskor, különösen akkor, ha ülőhelyzetből áll fel, mely a CoAprovel-ben lévő hidroklorotiazid hatásának tulajdonítható.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba a CoAprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a CoAprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A CoAprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. A CoAprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A CoAprovel a járművezetési és a gépek kezelésének képességét nem valószínű, hogy befolyásolja. Azonban a magas vérnyomás kezelése során esetenként szédülés vagy fáradtság fordulhat elő. Ha ilyen tüneteket észlel, beszélje meg kezelőorvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

A CoAprovel laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny (pl. tejcukor), keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A CoAprovel nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a CoAprovel-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A CoAprovel ajánlott napi adagja egy tablettát. A CoAprovel-t kezelőorvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezeléssel hogyan térjen át a CoAprovel-re.

Az alkalmazás módja

A CoAprovel-t **szájon át** kell **alkalmazni**.

A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel) kell lenyelni. A CoAprovel bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is. Igyekezzen a napi adagját minden nap, lehetőleg körülbelül azonos időben bevenni. Fontos, hogy addig szedje a CoAprovel-t, ameddig kezelőorvosa másképp nem rendeli.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatást a kezelés megkezdése után 6-8 héttel fogja elérni.

Ha az előírtnál több CoAprovel-t vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vesz be, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Gyermekek nem szedhetik a CoAprovel-t

A CoAprovel nem adható 18 év alatti gyermekeknek. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni a CoAprovel-t:

Ha véletlenül kihagyott egy napi adagot, úgy a következő adagot a szokásos időben vegye be. A soron következő előírt adagolási időpontban ne alkalmazzon dupla adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek és orvosi megfigyelést tehetnek szükségessé.

Ritkán allergiás bőrreakciókat (kipirulás, kiütések), továbbá az arcra, az ajkakra és/vagy nyelvre korlátozott vizenyőt jelentettek az irbezárt szedő betegek körében.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy úgy érzi, hogy fullad, ne szedje a CoAprovel-t, és azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

A CoAprovel-lel kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hányinger/hányás
- vizelési rendellenesség
- fáradtság
- szédülés (beleértve a fekvő vagy ülő testhelyzetből történő felállást)
- a vérvizsgálat egy enzim (kreatinkináz) szintjének emelkedését, amely az izom és a szív működését méri vagy a vese működését mérő anyagok emelkedett vérszintjét (vér urea nitrogén, kreatinin) mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hasmenés
- alacsony vérnyomás
- gyengeség
- gyors szívverés
- kipirulás
- vizenyő,
- szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák,
- a vérvizsgálat a kálium- és a nátriumszint csökkenését mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

A CoAprovel forgalomba kerülése óta jelentett mellékhatások

Az CoAprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: fejfájás, fülszűgesség, köhögés, ízérzés zavar, emésztési zavarok, izom- és ízületi fájdalom, májfunkciók romlása és vesefunkció károsodás, a vér káliumszint növekedése, allergiás reakciók mint pl. kipirulás, kiütések, arc, ajkak, száj, nyelv vagy garat vizenyő. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mint minden, két hatóanyagot tartalmazó kombináció esetén, az egyes összetevők szedésével kapcsolatos egyetlen lehetséges mellékhatás sem zárható ki.

Csak irbezártán szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

A fent említett mellékhatásokon kívül mellkasi fájdalomról, súlyos allergiás reakciókról (anafilaxiás sokk), a vörösvértestek számának csökkenéséről (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), és a vérlemezék (a véralvadáshoz szükséges alakos elemek) számának csökkenéséről és alacsony vércukorszintekről is beszámoltak.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

Csak hidroklorotiazid szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

Étvágytalanság, gyomorégés, gyomorgörcs, székrekedés, sárgaság (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése), hasnyálmirigy-gyulladás, amely a has felső részén jelentkező súlyos fájdalommal jár gyakran hányingerrel és hányással, alvászavarok, depresszió, látászavar, fehérvérsejtek hiánya, amely gyakori fertőzésekhez vezethet, láz, vérlemezkeszám csökkenés (a véralvadáshoz szükséges vérsejt), vörösvérsejtszám-csökkenés (anémia) amelyet fáradtság jellemez, fejfájás, fulladás érzése testmozgás közben, szédülés, sápadtság, vesebetegség, tüdőbetegség beleértve a tüdőgyulladást vagy folyadék

felgyülemelését a tüdőekben, a bőr fokozott nap iránti érzékenysége, érgyulladás, egy bőrbetegség, amely testszerte bőrhámlással jár, bőrfarkas, amely az arcon, a nyakon és a fejbőrön megjelenő bőrküttéssel azonosítható, allergiás reakciók, gyengeség és izomgörcs, szívritmuszavar, vérnyomáscsökkenés testhelyzet változtatást követően, nyálmirigyduzzanat, magas vércukorszint, cukor a vizeletben, egyes vérzsírok szintjének megemelkedése, magas vér húgysavszint, amely kösvényt okozhat.

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): akut légzési nehézség (tünetei lehet többek között a súlyos nehézlégzés, láz, gyengeség, zavartság).

Nem ismert (gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): bőr- és ajakrák (nem melanóma típusú bőrrák), látásromlás vagy szemfájdalom a magas szembenyomás miatt (a szem érthártyáján belüli folyadékfelhalmozódás [koroideális effúzió vagy folyadékgyülem] vagy akut zárt zugú zöldhályog lehetséges jelei).

Ismeretes, hogy a hidroklorotiaziddal összefüggő mellékhatások fokozódhatnak a hidroklorotiazid magasabb adagjainak alkalmazásakor.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CoAprovel-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP, Felh.:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CoAprovel?

- A készítmény hatóanyagai az irbezartán és a hidroklorotiazid. A CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmtabletta 300 mg irbezartánt és 12,5 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, titán-dioxid, makrogol 3000, vörös és sárga vas-oxid, karnauba pálmaviasz. Lásd 2 pont „Az CoAprovel laktózt tartalmaz”.

Milyen a CoAprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmtabletta barackszínű, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2876 szám bevéséssel ellátva.

A CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmtabletta 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban van forgalomban. A kórházak számára létezik 56 × 1 tablettát tartalmazó egységadagos buboréksomagolás is.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franciaország

Sanofi-Aventis, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára
CoAprovel 300 mg/25 mg filmtabletta
irbezartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CoAprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CoAprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a CoAprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CoAprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CoAprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A CoAprovel két hatóanyag, az irbezartán és a hidroklorotiazid kombinációja.

Az irbezartán angiotenzin-II-receptor-antagonistaként ismert gyógyszerek csoportjához tartozik. Az angiotenzin-II egy a szervezetben termelődő anyag, amely az erek receptoraihoz való kötődése révén, azokat összehúzza. Ennek következtében a vérnyomás megemelkedik. Az irbezartán megakadályozza az angiotenzin-II kötődését ezekhez a receptorokhoz, így az erek ellazulnak, és csökken a vérnyomás. A hidroklorotiazid egyike azon gyógyszereknek (az úgynevezett tiazid típusú vízhajtók), amelyek fokozzák a vizeletkiválasztást, és ezáltal csökkentik a vérnyomást.

A CoAprovel két hatóanyaga együtt a vérnyomást nagyobb mértékben csökkenti, mint a két hatóanyag bármelyike önmagában alkalmazva.

A CoAprovel-t abban az esetben alkalmazzák a magas vérnyomás kezelésére, amikor a vérnyomás irbezartánnal vagy hidroklorotiaziddal önmagában nem szabályozható megfelelően.

2. Tudnivalók a CoAprovel szedése előtt

Ne szedje a CoAprovel-t:

- ha **allergiás** az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha **allergiás** a hidroklorotiazidra vagy bármely más szulfonamid származékú gyógyszerre
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján** (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni a CoAprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt.)
- ha **súlyos máj- vagy veseproblémái** vannak
- ha **nehezen ürít vizeletet**
- ha a kezelőorvosa megállapította, **hogy az Ön vérében tartósan magas a kalcium- vagy alacsony a káliumszint**
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A CoAprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, **ha az alábbiak közül bármelyik vonatkozik Önre:**

- **fokozott hányás és hasmenés** esetén
 - **veseproblémák** vagy **veseátültetés** esetén
 - **szívproblémák** esetén
 - **májproblémák** esetén
 - **cukorbetegség** esetén
 - ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora, nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
 - **bőrfarkas** esetén (lupusz eritematozusis betegsége, lupusz vagy SLE néven is ismert)
 - olyan állapot esetén, mely az aldosteron hormon fokozott elválasztásával kapcsolatos, amely nátrium visszatartást és ennek következtében vérnyomás emelkedést okoz (**primer aldosteronizmus**)
 - ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.
 - ha volt már **bőrrákja**, vagy ha a kezelés során **váratlan bőrelváltozást tapasztal**. A hidroklorotiaziddal, különösen a nagy dózissal történő hosszú távú kezelés növelheti a bőr- és ajakrák egyes típusainak (nem melanóma típusú bőrrák) kockázatát. Védje bőrét a napsugárzástól és az UV-sugáraktól a CoAprovel szedése alatt
- ha a múltban a hidroklorotiazid bevitelét követően légzési vagy tüdőt érintő problémát tapasztalt (beleértve a tüdőgyulladást vagy a tüdőben felgyülemelő folyadékot is). Ha a CoAprovel bevitelét követően súlyos légszomj vagy légzési nehézség jelentkezik Önnél, azonnal forduljon orvoshoz!

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a CoAprovel alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezelésről kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba a CoAprovel alkalmazását.

Lásd még a „Ne szedje a CoAprovel-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). A CoAprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Tájékoztatnia kell kezelőorvosát az alábbiakról:

- ha **alacsony sótartalmú étrend** van
- olyan tünetek esetén, mint például **túlzott szomjúság, szájszárazság, általános gyengeség, álmoság, izomfájdalom vagy görcsök, hányinger, hányás**, vagy **rendellenesen gyors szívverés**, amelyek a hidroklorotiazid (a CoAprovel-ben található) túlzott hatására utalhatnak
- ha azt tapasztalja, hogy bőre fokozottan **érzékeny a napfényre**, és a leégésre jellemző tünetek (mint például bőrpír, viszketés, duzzanat, hólyagképződés) a szokásosnál gyorsabban jelentkeznek
- ha **operáció** (sebészi beavatkozás), vagy **altatás** előtt áll
- ha a CoAprovel szedése közben **egyik vagy mindkét szemén romlik a látása vagy fájdalom alakul ki bennük**. Ezek a tünetek a szem érthártyáján belüli folyadékhalmozódásra (koroideális effúzió vagy folyadékgyülem) vagy a szembenyomás emelkedésére (zöldhályog) utalhatnak és a CoAprovel bevitelét követően órákon – heteken belül jelentkezhetnek. Ez kezelés nélkül végleges látásvesztéshez vezethet. Ha korábban már volt penicillin- vagy szulfonamid-allergiája, akkor nagyobb a kockázata annak, hogy ez kialakul Önnél. A CoAprovel-kezelést abba kell hagynia, és azonnal orvoshoz kell fordulnia.

Az ebben a gyógyszerben lévő hidroklorotiazid pozitív dopingvizsgálati eredményt okozhat.

Gyermekek és serdülők

A CoAprovel nem adható gyermekeknek és serdülőkorúaknak (18 év alatt).

Egyéb gyógyszerek és a CoAprovel

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Vizelethajtók, mint a CoAprovel-ben lévő hidroklorotiazid, hatással lehet más gyógyszerekre. Lítiumot tartalmazó készítményeket nem szabad a CoAprovel-lel együtt szedni kezelőorvosa szigorú ellenőrzése nélkül.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje a CoAprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérvizsgálatok végzésére lehet szükség Önnél, ha az alábbiak valamelyikét szedi:

- káliumpótlókat
- káliumtartalmú sópótlókat
- káliummegtakarító gyógyszereket vagy más diuretikumokat (vizelethajtókat)
- egyes hashajtókat
- köszvény kezelésére szolgáló gyógyszereket
- terápiás célú D-vitamin pótlókat
- szívritmust szabályozó gyógyszereket
- cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket (szájon át használatos tablettákat, mint repaglinid, vagy inzulint)
- karbamazepin (az epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszer)

Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha Ön egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszereket, szteroidokat, daganatellenes szereket, fájdalomcsillapítókat, ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszereket vagy a vér koleszterinszínjének csökkentésére kolesztiramin és kolesztipol gyantákat szed.

A CoAprovel egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A CoAprovel táplálékkal, vagy anélkül szedhető.

Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha Ön alkoholt fogyaszt, fokozott szédülést érezhet felálláskor, különösen akkor, ha ülőhelyzetből áll fel, mely a CoAprovel-ben lévő hidroklorotiazid hatásának tulajdonítható.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba a CoAprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a CoAprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A CoAprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. A CoAprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A CoAprovel a járművezetési és a gépek kezelésének képességét nem valószínű, hogy befolyásolja. Azonban a magas vérnyomás kezelése során esetenként szédülés vagy fáradtság fordulhat elő. Ha ilyen tüneteket észlel, beszélje meg kezelőorvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

A CoAprovel laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny (pl. tejcukor), keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A CoAprovel nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a CoAprovel-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Adagolás

A CoAprovel ajánlott napi adagja egy tablettá. A CoAprovel-t kezelőorvosa általában akkor írja fel, ha az előző kezelés nem csökkentette kellőképpen vérnyomását. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy a korábbi kezelésről hogyan térjen át a CoAprovel-re.

Az alkalmazás módja

A CoAprovel-t **szájon át** kell **alkalmazni**.

A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel) kell lenyelni. A CoAprovel bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is. Igyekezzen a napi adagját minden nap, lehetőleg körülbelül azonos időben bevenni. Fontos, hogy addig szedje a CoAprovel-t, ameddig kezelőorvosa másképp nem rendeli.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatást a kezelés megkezdése után 6-8 héttel fogja elérni.

Ha az előírtnál több CoAprovel-t vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vesz be, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Gyermekek nem szedhetik a CoAprovel-t

A CoAprovel nem adható 18 év alatti gyermekeknek. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni a CoAprovel-t:

Ha véletlenül kihagyott egy napi adagot, úgy a következő adagot a szokásos időben vegye be. A soron következő előírt adagolási időpontban ne alkalmazzon dupla adagot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bizonyos mellékhatások súlyosak lehetnek és orvosi megfigyelést tehetnek szükségessé.

Ritkán allergiás bőrreakciókat (kipirulás, kiütések), továbbá az arcra, az ajkakra és/vagy nyelvre korlátozott vizenyőt jelentettek az irbeztartant szedő betegek körében.

Ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy úgy érzi, hogy fullad, ne szedje a CoAprovel-t, és azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

A CoAprovel-lel kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hányinger/hányás
- vizelési rendellenesség
- fáradtság
- szédülés (beleértve a fekvő vagy ülő testhelyzetből történő felállást)
- a vérvizsgálat egy enzim (kreatinkináz) szintjének emelkedését, amely az izom és a szív működését méri vagy a vese működését mérő anyagok emelkedett vérszintjét (vér urea nitrogén, kreatinin) mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hasmenés
- alacsony vérnyomás
- gyengeség
- gyors szívverés
- kipirulás
- vizenyő,
- szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák,
- a vérvizsgálat a kálium- és a nátriumszint csökkenését mutathatja ki

Ha ezen tünetek bármelyike problémát okoz Önnek, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

A CoAprovel forgalomba kerülése óta jelentett mellékhatások

Az CoAprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: fejfájás, fülszűgesség, köhögés, ízérzés zavar, emésztési zavarok, izom- és ízületi fájdalom, májfunkciók romlása és vesefunkció károsodás, a vér káliumszint növekedése, allergiás reakciók mint pl. kipirulás, kiütések, arc, ajkak, száj, nyelv vagy garat vizenyő. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mint minden, két hatóanyagot tartalmazó kombináció esetén, az egyes összetevők szedésével kapcsolatos egyetlen lehetséges mellékhatás sem zárható ki.

Csak irbezártán szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

A fent említett mellékhatásokon kívül mellkasi fájdalomról, súlyos allergiás reakciókról (anafilaxiás sokk), a vörösvértestek számának csökkenéséről (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), és a vérlemezék (a véralvadáshoz szükséges alakos elemek) számának csökkenéséről és alacsony vércukorszintekről is beszámoltak.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

Csak hidroklorotiazid szedésével összefüggésbe hozható mellékhatások

Étvágytalanság, gyomorégés, gyomorgörcs, székrekedés, sárgaság (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése), hasnyálmirigy-gyulladás, amely a has felső részén jelentkező súlyos fájdalommal jár gyakran hányingerrel és hányással, alvászavarok, depresszió, látászavar, fehérvérsejtek hiánya, amely gyakori fertőzésekhez vezethet, láz, vérlemezkeszám csökkenés (a véralvadáshoz szükséges vérsejt), vörösvérsejtszám-csökkenés (anémia) amelyet fáradtság jellemez, fejfájás, fulladás érzése testmozgás közben, szédülés, sápadtság, vesebetegség, tüdőbetegség beleértve a tüdőgyulladást vagy folyadék

felgyülemelését a tüdőkből, a bőr fokozott nap iránti érzékenysége, érgyulladás, egy bőrbetegség, amely testszerte bőrhámlással jár, bőrfarkas, amely az arcon, a nyakon és a fejbőrön megjelenő bőrkütyüvel azonosítható, allergiás reakciók, gyengeség és izomgörcs, szívritmuszavar, vérnyomáscsökkenés testhelyzet változtatást követően, nyálmirigyduzzanat, magas vércukorszint, cukor a vizeletben, egyes vérzsírok szintjének megemelkedése, magas vér húgysavszint, amely kösvényt okozhat.

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): akut légzési nehézség (tünetei lehet többek között a súlyos nehézlégzés, láz, gyengeség, zavartság).

Nem ismert (gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): bőr- és ajakrák (nem melanóma típusú bőrrák), látásromlás vagy szemfájdalom a magas szembenyomás miatt (a szem érthártyáján belüli folyadékfelhalmozódás [koroideális effúzió vagy folyadékgyülem] vagy akut zárt zugú zöldhályog lehetséges jelei).

Ismeretes, hogy a hidroklorotiaziddal összefüggő mellékhatások fokozódhatnak a hidroklorotiazid magasabb adagjainak alkalmazásakor.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CoAprovel-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP, Felh.:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CoAprovel?

- A készítmény hatóanyagai az irbezartán és a hidroklorotiazid. A CoAprovel 300 mg/25 mg filmtabletta 300 mg irbezartánt és 25 mg hidroklorotiazidot tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, titán-dioxid, makrogol 3350, vörös, sárga és fekete vas-oxid, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, karnauba pálmaviasz. Lásd 2 pont „Az CoAprovel laktózt tartalmaz”.

Milyen a CoAprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

CoAprovel 300 mg/25 mg filmtabletta rózsaszínű, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú bemélyedéssel, a másik oldalán 2788 szám bevéséssel ellátva.

A CoAprovel 300 mg/25 mg filmtabletta 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban van forgalomban. A kórházak számára létezik 56 × 1 tablettát tartalmazó egységadagos buboréksomagolás is.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.