

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 150 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 26,65 mg af laktósa (sem laktósa einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Ferskjulituð, kúpt, sporöskjulaga með upphleyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2775 greytt í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi.

Þessi samsetning með föstum skammti er ætluð fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur tekist að ná stjórn á blóðþrýstingi með irbesartani eða hýdróklórtíazíði einu sér (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

CoAprovel má taka einu sinni á sólarhring, með eða án fæðu.

Mælt er með að auka skammtinn smátt og smátt upp í hæfilegan skammt (dose titration) með hvoru efni fyrir sig (þ.e. irbesartani og hýdróklórtíazíði).

Eftir klínískt mat má íhuga að skipta úr einlyfjameðferð yfir í fasta samsetningu:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum ef hýdróklórtíazíð eða 150 mg skammtur af irbesartani einu sér reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum ef 300 mg af irbesartani eða CoAprovel 150 mg/12,5 mg reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.
- CoAprovel 300 mg/25 mg má gefa sjúklingum ef CoAprovel 300 mg/12,5 mg reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.

Ekki er mælt með stærri skömmtum en 300 mg af irbesartani/25 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring.

Ef þurfa þykir má gefa annað blóðþrýstingslækkandi lyf samtímis CoAprovel (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er ráðlagt að gefa CoAprovel sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) vegna hýdróklórtíazið innihalds lyfsins. Lyf sem hindra enduruppsog í Henleslykkju (loop diuretica) eru ákjósanlegri handa þessum sjúklingum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ef kreatínín úthreinsun er ≥ 30 ml/mín. (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skert lifrastarfsemi

CoAprovel er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun tíaziða hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum CoAprovel hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum CoAprovel hjá öldruðum.

Börn

Ekki er mælt með notkun CoAprovel fyrir börn og unglinga vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða öðrum sulfónamíðafleiðum (hýdróklórtíazið er sulfónamíðafleiða),
- Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6),
- Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.),
- Óviðráðanlegur kalíumskortur í blóði, hækkað kalsíum í blóði (hypercalcaemia),
- Verulega skert lifrastarfsemi, gallskorpulífur (biliary cirrhosis) og gallteppa.
- Ekki má nota CoAprovel samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) < 60 ml/mín/1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lágur blóðþrýstingur - sjúklingar með skert blóðrúmmál: CoAprovel hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið tengt einkennabundnum lágþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting án þess að aðrir áhættuþættir fyrir lágþrýstingi væru til staðar. Gera má ráð fyrir að einkennabundinn lágþrýstingur geti komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öfluga þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en meðferð með CoAprovel er hafin.

Þrengsli í nýrnaslagæð - nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta verulegs blóðþrýstingsfalls og skertrar nýrnastarfsemi er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðaprengsli eða þrengsli í nýrnaslagæð þegar um eitt starfhæft nýra er að ræða og sjúklingur er á meðferð með ACE-hemlum eða angiotensín-II blokkum. Þótt þetta hafi ekki verið staðfest við notkun CoAprovel má búast við svipuðum áhrifum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Þegar CoAprovel er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegri mælingu á gildum kalíums, kreatíníns og þvagsýru í sermi.

Engin reynsla er af notkun CoAprovel hjá sjúklingum sem nýverið hafa gengist undir nýrnaígræðslu. CoAprovel á ekki að nota handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3). Aukning köfnunarefnis í blóði tengd tíazíð þvagræsilyfinu getur komið fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ef kreatínín úthreinsun er ≥ 30 ml/mín. Hins vegar skal gæta varúðar við gjöf þessarar föstu samsetningu virkra efna hjá sjúklingum með væga til miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. en < 60 ml/mín.).

Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu: Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE hemla, angiotensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiotensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE-hemla og angiotensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Skert lifrarstarfsemi: Varúðar skal gæta við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða stigversnandi lifrarsjúkdóm þar sem lítils háttar breyting á vökva- og elektrólýtajafnvægi geta valdið lifrardái. Engin klínísk reynsla er af notkun CoAprovel hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Ósæðar- og míturlokubrenslisli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy): Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslisli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Frumkomið aldósterónheilkenni: Lyf við of háum blóðþrýstingi sem verka með því að bæla renín-angiotensín kerfið verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með frumkomið aldósterónheilkenni. Því er notkun CoAprovel ekki ráðlögð.

Áhrif á efnaskipti og innkirtla: Meðferð með tíazíði getur skert sykurlöf. Dulin sykursýki getur komið í ljós við tíazíð meðferð. Irbesartan gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaaðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Hækkun á kólesteróli og þríglýseríðum hefur verið tengd meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum; hins vegar hafa lítil eða engin áhrif sést af þeim 12,5 mg skammti sem CoAprovel inniheldur. Óhóflega mikið magn þvagsýru í blóði eða þvagsýrugigt getur komið fram hjá sumum sjúklingum á tíazíð meðferð.

Elektrólýtaröskun: Þegar sjúklingar nota þvagræsilyf á að mæla elektrólýta í sermi með reglulegu millibili.

Tíazíð og þar með talið hýdróklórtíazíð, geta valdið vökva- eða elektrólýtaröskun (kalíumskorti í blóði, blóðnatríumlækkun og blóðlýtingu samfara lækkun á klóríði). Fyrirboðar um vökva- eða elektrólýtaröskun eru munþurrkur, þorsti, þróttleysi, svefnhöfði, sljóleiki, eirðarleysi, vöðvaverkir eða sinadráttur, vöðvaslappleiki, lágþrýstingur, þvagþurrð, hraður hjartsláttur og meltingarópægindi eins og ógleði eða uppköst.

Þó að meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum geti valdið kalíumskorti í blóði getur samtímis meðferð með irbesartani dregið úr kalíumskorti af völdum þvagræsilyfja. Hætta á kalíumskorti í blóði er mest hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum með öfluga þvagræsingu, sjúklingum sem ekki fá nægilegt magn elektrólýta til inntöku og sjúklingum sem eru samtímis á meðferð með barksterum eða ACTH. Hins vegar getur orðið hækkun á kalíum í blóði vegna irbesartan innihalds í CoAprovel, einkum ef fyrir hendi er skert nýrnastarfsemi og/ eða hjartabilun og sykursýki. Mælt er með fullnægjandi eftirliti

með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópi. Gæta skal varúðar við samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar eða saltuppbótar sem inniheldur kalíum og CoAprovel (sjá kafla 4.5).

Ekki hefur verið sýnt fram á að irbesartan geti dregið úr eða komið í veg fyrir lækkun á natríum í blóði af völdum þvagræsilyfja. Klóríðskortur er almennt lítill og þarfnast venjulega ekki meðferðar.

Tíazíð geta dregið úr útskilnaði kalsíums í þvagi og valdið lítils háttar og sveiflubundinni hækkun á kalsíum í sermi þótt þekkt truflun á kalsíumefnaskiptum sé ekki til staðar. Umtalsverð kalsíumhækkun í blóði getur bent til dulinnar ofstarfsemi kalkkirtils. Meðferð með tíazíðum skal því hætt áður en gerð eru próf á starfsemi kalkkirtla.

Tíazíð geta aukið útskilnað á magnesíum í þvagi sem getur leitt til magnesíumskorts í blóði.

Ofsabjúgur í görnum:

Tilkynnt hefur verið um ofsabjúg í görnum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með angíótensín II blokkum, þar með talið CoAprovel (sjá kafla 4.8). Þessir sjúklingar voru með kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang. Einkennin hurfu eftir að notkun angíótensín II blokka var hætt. Ef ofsabjúgur í görnum greinist skal hætta notkun CoAprovel og hefja viðeigandi eftirlit þar til einkennin eru að fullu horfin.

Lítíum: Ekki er mælt með samtímis meðferð með lítíum og CoAprovel (sjá kafla 4.5).

Lyfjapróf: Vegna hýdróklórtíazíð innihalds lyfsins geta niðurstöður úr lyfjaprófum orðið ranglega jákvæðar.

Almennt: Hjá sjúklingum þar sem æðapán (vascular tone) og nýrnastarfsemi er aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterón kerfisins (t.d. sjúklingar með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með talin nýrnaslagæðarþrengsli), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengd bráðri blóðþrýstingslækkun, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur of mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepum eða heilablóðfalli.

Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði getur komið fram hjá sjúklingum með eða án sögu um ofnæmi eða astma, en er þó líklegra hjá sjúklingum með slíka sögu.

Tilkynnt hefur verið um að tíazíð þvagræsilyf hafi valdið versnun eða örvun rauðra úlfa (systemic lupus erythematosus).

Greint hefur verið frá tilfellum um ljósnæmisviðbrögð við gjöf tíazíð þvagræsilyfja (sjá kafla 4.8). Ef ljósnæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð stendur, er mælt með að hætta meðferð. Ef talið er nauðsynlegt að taka aftur upp meðferð, er mælt með verja útsett svæði fyrir sólinni eða tilbúinni UVA geislun.

Meðganga: Ekki skal hefja meðferð með angíótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Vökvasöfnun í æðu (choroidal effusion), bráð nærsýni og afleidd (secondary) bráð þrönghornsgláka: Lyf sem eru súlfónamíð eða súlfónamíðafleiður geta valdið sérkennilegum viðbrögðum (idiosyncratic reaction) sem geta leitt til vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) með sjónsviðsskerðingu, tímabundinnar nærsýni og bráðrar þrönghornsgláku. Þótt hýdróklórtíazíð sé súlfónamíð hefur enn sem komið er aðeins verið greint frá einangruðum tilvikum bráðrar þrönghornsgláku við notkun hýdróklórtíazíðs. Einkennin eru meðal annars skyndileg minnkuð sjónskerpa eða augnverkur og kemur

yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda eða vikna frá upphafi meðferðar. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur valdið varanlegu sjónleysi. Fyrstu viðbrögð eru að hætta meðferðinni eins fljótt og auðið er. Ef augnþrýstingur er óviðráðanlegur gæti þurft að íhuga tafarlausa lyfjameðferð eða skurðaðgerð. Áhættuþættir fyrir bráða þrönghornsgláku geta meðal annars verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum eða penicillini (sjá kafla 4.8).

Hjálparefni:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönum, hefur komið í ljós aukin hætta á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli [grunnfrumukrabbamein (basal cell carcinoma) og flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma)] við útsetningu fyrir stækkandi uppsöfnuðum skammti af hýdróklórtíasiði. Ljósæmisáhrif hýdróklórtíasiðs geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hýdróklórtíazið um hættuna á krabbameini, sem ekki er sortuæxli, og ráðleggja þeim að fylgjast með húðinni m.t.t. allra nýrra skemmda og tilkynna strax um allar grunsamlegar húðskemmdir. Ráðleggja skal sjúklingum um hugsanlegar fyrirbyggjandi aðgerðir svo sem að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og UV geislum og nota nægilega vörn þegar þeir eru í sólarljósi til að minnka hættuna á húðkrabbameini. Grunsamlegar húðskemmdir skal skoða strax, hugsanlega með sýnatöku og vefjagreiningu. Notkun hýdróklórtíaziðs getur einnig þurft að endurmeta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.8).

Bráð öndunarfæraeitrun (acute respiratory toxicity)

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um verulega, bráða öndunarfæraeitrun, þ.m.t. brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS) eftir töku hýdróklórtíaziðs. Lungnabjúgur kemur yfirleitt fram innan mínútna eða klukkustunda frá töku hýdróklórtíaziðs. Meðal upphaflegra einkenna eru mæði, hiti, versnandi lungnastarfsemi og lághrýstingur. Ef grunur er um brátt andnauðarheilkenni á að hætta notkun CoAprovel og veita viðeigandi meðferð. Ekki má gefa sjúklingum hýdróklórtíazið ef þeir hafa áður fengið brátt andnauðarheilkenni eftir töku hýdróklórtíaziðs.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Blóðþrýstingslækkandi áhrif CoAprovel geta aukist við samtímis notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja. Gjöf irbesartans og hýdróklórtíaziðs (skammtar að 300 mg af irbesartani/ 25 mg af hýdróklórtíaziði) hefur reynst áhættulaus samtímis notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja svo sem kalsíumgangaloka og beta-blokka. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf irbesartan meðferðar með eða án tíazið þvagræsilyfja nema blóðrúmmál sé leiðrétt áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Lítíum: Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur verið skýrt frá afturkræfri hækkun á lítíumþéttni í sermi og eiturverkunum. Fram til þessa hefur örsjaldan verið greint frá svipuðum áhrifum af irbesartani. Einnig dregur tíazið úr úthreinsun lítíums um nýru og hætta á eiturverkunum af lítíum getur því aukist við notkun CoAprovel. Þess vegna er ekki ráðlagt að nota lítíum og

CoAprovel saman (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgst sé vandlega með lítumgildum í sermi.

Lyf sem hafa áhrif á kalíum: Kalíumsparandi áhrif irbesartans draga úr kalíumtapi vegna hýdróklórtíazið notkunar. Hins vegar mætti búast við að áhrif hýdróklórtíaziðs á kalíum í sermi væru aukin vegna áhrifa annarra lyfja sem tengjast kalíumtapi og lækkun kalíums í blóði (t.d. annarra þvagræsilyfja sem auka útskilnað kalíums, hægðalyfja, amfóterisíns, karbenoxólóns, penicillín-G natríumsalts). Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem bæla renín-angiótensín kerfið, má hins vegar búast við að samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem hækkað geta kalíumgildi í sermi (t.d. heparín natríums) geti valdið hækkun á kalíumþéttni í sermi. Hafa skal fullnægjandi eftirlit með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.4).

Lyf sem röskun á kalíum í sermi hefur áhrif á: Ráðlagt er að mæla kalíum í sermi reglulega þegar CoAprovel er notað samtímis lyfjum sem kalíumröskun í sermi hefur áhrif á (t.d. dígtalisglýkósíðum og lyfjum við hjartsláttaróreglu).

Bólguþeyðandi gigtarlyf: Þegar angiótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólguþeyðandi gigtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalísýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólguþeyðandi gigtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiótensín-II blokka og bólguþeyðandi gigtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á.m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvafjafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók C_{max} 1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlagða skammta sykursýkismeðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir við irbesartan: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rífampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir við hýdróklórtíazið: Eftirtalin lyf geta milliverkað við tíazið þvagræsilyf séu þau notuð samtímis:

Alkóhól: Aukin hættu á stöðubundnum lágþrýstingi getur komið fram;

Sykursýkilyf (til inntöku eða insúlín): Hugsanlega þarf að breyta skömmtum sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4);

Kólestýramín og kólestipól resín: Frásog hýdróklórtíaziðs skerðist við samtímis gjöf jónaskipta-resína. CoAprovel á að taka að minnsta kosti einni klukkustund á undan eða fjórum klukkustundum á eftir þessum lyfjum;

Barksterar, ACTH: Elektrólýtatap, sérstaklega blóðkalíumskortur, getur aukist;

Dígtalisglýkósíðar: Kalíumskortur í blóði vegna tíaziðs eða magnesíumskortur geta komið af stað hjartsláttaróreglu af völdum dígtalisnotkunar (sjá kafla 4.4);

Bólgueryðandi gigtarlyf (NSAID): Samtímis notkun bólgueryðandi gigtarlyfja getur dregið úr þvagræsandi áhrifum, útskilnaði natríums í þvagi og blóðþrýstingslækkandi verkun tíazíð þvagræsilyfja hjá sumum sjúklingum;

Aminur sem hafa áhrif á blóðþrýsting ((pressor amines) t.d. noradrenalin): Áhrif þrýstingsamína geta minnkað en þó ekki í þeim mæli að það útiloki notkun þeirra;

Vöðvaslakandi lyf sem ekki eru afskautandi (t.d. tubókúrarín): Verkun vöðvaslakandi lyfja sem ekki eru afskautandi getur aukist við samtímis notkun hýdróklórtíazíðs;

Þvagsýrugigtarlyf: Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum þvagsýrugigtarlyfja þar sem hýdróklórtíazíð getur hækkað sermipéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að hækka skammta próbenesíðs eða súlfínprázóns. Samtímis notkun tíazíð þvagræsilyfja getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allópúrinóli;

Kalsíumsölt: Tíazíð þvagræsilyf geta aukið kalsíumpéttni í sermi vegna minni útskilnaðar. Þurfi að gefa kalsíumuppbót eða kalsíumsparandi lyf (t.d. D-vítamín meðferð) skal fylgjast með kalsíumpéttni í sermi og breyta kalsíumskömmtum í samræmi við niðurstöður;

Carbamazepín: Samtímis notkun carbamazepíns og hýdróklórtíazíðs hefur verið tengd hættu á einkennum blóðnatríumlækkunar. Fylgjast á með blóðsöltum við þessa samtímis notkun. Ef þess er kostur á að nota þvagræsilyf úr öðrum lyfjaflokk.

Aðrar milliverkanir: Tíazíð geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif beta-blokka og diazóxíðs. Andkólnivirk lyf (t.d. atrópín, beperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af tíazíðgerð með því að draga úr maga- og garnahreyfingum og seinka magatæmingu. Tíazíð geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadíns. Tíazíð geta dregið úr nýrnaútskilnaði krabbameinslyfja (t.d. cýklófosfamíðs og metótrexats) og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Angiótensín II blokkar

Ekki er mælt með notkun angiótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín-II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angiótensín-II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angiótensín-II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á föstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angiótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angiótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Hýdróklórtíazíð

Takmörkuð reynsla er af notkun hýdróklórtíazíðs á meðgöngu, sérstaklega á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi. Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju. Samkvæmt verkunarmáta hýdróklórtíazíðs getur notkun lyfsins á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu dregið úr blóðflæði milli fylgju og fósturs og valdið áhrifum eins og gulu, truflun á blóðsaltajafnvægi og blóðflagnafæð.

Hýdróklórtíazíð á ekki að nota við meðgöngubjúg, meðgönguháþrýstingi eða yfirvofandi fæðingarkrampa vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og blóðflæðis um fylgju, án gagnlegra áhrifa á framgang sjúkdómsins.

Hýdróklórtíazíð á ekki að nota á meðgöngu við háþrýstingi af óþekktri orsök nema í sjaldgæfum tilvikum þegar önnur meðferð er ekki möguleg.

Þar sem CoAprovel inniheldur hýdróklórtíazíð er ekki mælt með notkun þess á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Skipta ætti yfir í aðra samsvarandi meðferð tímanlega fyrir ráðgerða þungun.

Brjóstagjöf

Angiótensín II blokkar

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun CoAprovel meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun CoAprovel hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi notkunar meðan á brjóstagjöf stendur, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Hýdróklórtíazíð

Hýdróklórtíazíð skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Tíazíð í háum skömmtum sem veldur mikilli þvagræsingu geta hindrað mjólkurframleiðslu. Ekki er mælt með notkun CoAprovel meðan á brjóstagjöf stendur. Ef CoAprovel er notað meðan á brjóstagjöf stendur eiga skammtar að vera eins litlir og mögulegt er.

Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmtum sem eru allt að skömmtum sem framkalla fyrstu merki um eiturverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðað við lyfhrif CoAprovel er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að háþrýstingsmeðferð veldur stundum sundli og þreytu.

4.8 Aukaverkanir

Samsetning með irbesartani/hýdróklórótíazíði

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem 898 sjúklingar með háþrýsting fengu ýmsa skammta af irbesartan/hýdróklórtíazíði (frá 37,5 mg/6,25 mg að 300 mg/25 mg) fundu 29,5% fyrir aukaverkunum. Algengustu aukaverkanirnar sem skýrt var frá voru sundl (5,6%), þreyta (4,9%),

ógleði/uppköst (1,8%) og óeðlileg þvaglát (1,4%). Auk þess var algengt að kæmi fram hækkun á blóðnitur (2,3%), kreatín kínasa (1,7%) og kreatíníni (1,1%) í þessari rannsókn.

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins og sem komu fram í samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

Tíðni aukaverkana sem taldar eru upp hér fyrir neðan er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir í samanburðarrannsóknum og aukaverkanir tilkynntar eftir markaðssetningu		
<i>Rannsóknaniðurstöður:</i>	Algengar:	aukning blóðniturs (BUN), kreatíníni og kreatínkínasa
	Sjaldgæfar:	lækkun á kalíum og natríum í sermi
<i>Hjarta:</i>	Sjaldgæfar:	yfirlið, lághrýstingur, hraður hjartsláttur, bjúgur,
<i>Taugakerfi:</i>	Algengar:	sundl
	Sjaldgæfar:	réttstöðusundl
	Tíðni ekki þekkt:	höfuðverkur
<i>Eyru og völundarhús:</i>	Tíðni ekki þekkt:	suð fyrir eyrum
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:</i>	Tíðni ekki þekkt:	hósti
<i>Meltingarfæri:</i>	Algengar:	ógleði/uppköst
	Sjaldgæfar:	niðurgangur
	Tíðni ekki þekkt:	meltingartruflun, bragðtruflun
<i>Nýru og þvagfæri:</i>	Algengar:	óeðlileg þvaglát
	Tíðni ekki þekkt:	skert nýrnastarfsemi, þar með talin einstök tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>	Sjaldgæfar:	bjúgur á útlimum
	Tíðni ekki þekkt:	liðverkir, vöðvaverkir
<i>Efnaskipti og næring:</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðkalíumhækkun
<i>Æðar:</i>	Sjaldgæfar:	andlitsroði
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	Algengar:	þreyta
<i>Ónæmiskerfi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	ofnæmistilvik svo sem ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði
<i>Lifur og gall:</i>	Sjaldgæfar:	gula
	Tíðni ekki þekkt:	lifrabólga, óeðlileg lifrastarfsemi
<i>Æxlunarfæri og brjóst:</i>	Sjaldgæfar:	kynlífsvandamál, breytingar á kynhvöt

Viðbótarupplýsingar vegna hvors innihaldsefnis fyrir sig: Auk þeirra aukaverkana sem taldar eru upp hér að framan fyrir samsetta lyfið hefur verið greint frá öðrum aukaverkunum vegna annars hvors innihaldsefnanna og geta þær hugsanlega einnig verið aukaverkanir CoAprovel. Í töflu 2 og 3 eru aukaverkanir taldar upp sem greint hefur verið frá vegna einstakra innihaldsefna CoAprovel.

Tafla 2: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun irbesartans eins sér		
<i>Blóð og eitlar:</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðleysi, blóðflagnafæð
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	Sjaldgæfar:	brjóstverkur
<i>Ónæmiskerfi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	bráðafnæmisviðbrögð þ.á m. bráðafnæmislost
<i>Efnaskipti og næring:</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðsykurslækkun
<i>Meltingarfæri:</i>	Mjög sjaldgæfar:	ofsabjúgur í görnum

Tafla 3: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun hýdróklórótíaziðs eins sér		
<i>Rannsóknaniðurstöður:</i>	Tíðni ekki þekkt:	truflun á saltajafnvægi (þ.m.t. lækkun á kalíum í blóði og lækkun á natríum í blóði, sjá kafla 4.4), þvagsýrudreyri, sykursmiga, blóðsykurshækkun, hækkun á kólesteróli og þrigglýseríðum
<i>Hjarta:</i>	Tíðni ekki þekkt:	hjartsláttartruflanir
<i>Blóð og eitlar:</i>	Tíðni ekki þekkt:	vanmyndunarblóðleysi, beinmergsbæling, hlutleysiskyrningafæð / kyrningafæð, rauðalosblóðleysi, hvítkornafæð, blóðflagnafæð
<i>Taugakerfi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	svimi, náladofi, vægur svimi, eirðarleysi
<i>Augu:</i>	Tíðni ekki þekkt:	tímabundin þokusýn, gulsýni, bráð nærsýni og afleidd (secondary) bráð þrönghornsgláka, vökvæðun í æðu
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti:</i>	Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	brátt andnauðarheilkenni (ARDS) (sjá kafla 4.4) andnauð (þ.m.t. lungnabólga (pneumonitis) og lungnabjúgur)
<i>Meltingarferi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	brísabólga, lystarleysi, niðurgangur, hægðatregða, magaerting, munnvatnskirtlabólga, minnkuð matarlyst
<i>Nýru og þvagsferi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	millivefsbólga í nýrum, vanstarfsemi nýrna
<i>Húð og undirhúð:</i>	Tíðni ekki þekkt:	bráðaofnæmi, drep í húðþekju, æðabólga með drep (æðabólga, æðabólga í húð), húðviðbrögð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning rauðra úlfa, ljósnæmi, útbrot, ofsakláði
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>	Tíðni ekki þekkt:	þröttleysi, vöðvakrampar
<i>Æðar:</i>	Tíðni ekki þekkt:	stöðubundinn lágþrýstingur
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	Tíðni ekki þekkt:	sótthiti
<i>Lifur og gall:</i>	Tíðni ekki þekkt:	gula (intrahepatic cholestatic jaundice)
<i>Geðræn vandamál:</i>	Tíðni ekki þekkt:	þunglyndi, svefntruflanir
<i>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)</i>	Tíðni ekki þekkt:	húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein)

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirbyggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hýdróklórótíaziðs og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

Skammtaháðar aukaverkanir hýdróklórótíaziðs (einkum truflanir á saltbúskap) geta aukist þegar verið er að stilla skammt hýdróklórótíaziðs.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um meðferð CoAprovel ofskömmtnunar. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkennameðferð. Meðferð er háð tímanum sem liðinn er frá því lyfið var tekið og hve einkennin eru alvarleg. Mælt er með því að gefa uppsölulyf og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð gegn ofskömmtnun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Gera skal tíðar mælingar á elektrólýtum og kreatíníni í sermi. Lækki blóðþrýstingur skal láta sjúkling liggja á bakinu og gefa salt- og vökvauppbót strax.

Líklegustu einkenni irbesartan ofskömmtnunar eru talin vera lágþrýstingur og hraður hjartsláttur; hægsláttur getur einnig komið fram.

Ofskömmtnun hýdróklórtíazíðs er tengd elektrólýtatapi (kalíum-, klóríð- og natríumskortur í blóði) og vökvaskorti vegna of mikillar þvagræsingar. Algengasta vísbending og einkenni um ofskömmtnun eru ógleði og svefnhöfði. Kalíumskortur í blóði getur valdið sinadrætti og/eða aukið hjartsláttartruflanir tengdar samtímis notkun dígítalisglýkósíða eða sumra lyfja sem notuð eru við hjartsláttartruflunum.

Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun. Ekki er vitað að hve miklu leyti hýdróklórtíazíð skilst út með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: angíótensín-II blokkar í blöndum með þvagræsilyfjum
ATC-flokkur: C09DA04.

Verkunarháttur

CoAprovel inniheldur blöndu af angíótensín-II blokka, irbesartani, og tíazíð þvagræsilyfi, hýdróklórtíazíði. Blanda þessara efna hefur samverkandi blóðþrýstingslækkandi áhrif og lækkar blóðþrýstingur meira en þegar annað hvort efnið er notað eitt sér.

Irbesartan er öflugur, sértækur angíótensín-II (gerð AT₁) blokki, virkur eftir inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angíótensíns-II sem tengist AT₁ viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angíótensíns-II. Sértæk blokkun angíótensíns-II (AT₁) viðtaka leiðir til aukinnar plasmabéttni reníns og angíótensíns-II og lækkunar á plasmabéttni aldósteróns. Kalíumbéttni í sermi breytist óverulega við töku irbesartans eins sér í ráðlögðum skömmtnum hjá sjúklingum sem ekki eru í hættu að fá elektrólýta-röskun (sjá kafla 4.4 og 4.5). Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af sér angíótensín-II og brýtur einnig bradykínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

Hýdróklórtíazíð er tíazíð þvagræsilyf. Blóðþrýstingslækkandi verkun tíazíð þvagræsilyfja er ekki að fullu þekkt. Tíazíð hafa áhrif á endurupptöku elektrólýta í nýrnapiplum og auka þannig með beinum hætti útskilnað natríums og klóríðs um það bil jafn mikið. Vegna þvagræsandi áhrifa hýdróklórtíazíðs minnkar plasmarúmmál, plasmavirkni reníns og aldósterónseyting eykst en við það eykst kalíum í þvagi og bikarónat og kalíum í sermi minnkar. Líklegt er að við samtímis gjöf irbesartans sem bælir renín-angíótensín-aldósterón kerfið sé komið í veg fyrir kalíumtap sem verður fyrir áhrif þessara þvagræsilyfja. Þvagræsandi áhrif hýdróklórtíazíðs hefjast innan 2 klst. og hámarksverkun næst eftir um 4 klst. en verkun varir í um 6-12 klst.

Við blöndu hýdróklórtíazíðs og irbesartans í meðferðarskömmtnum leggjast skammtaháð blóðþrýstingslækkandi áhrif hvors um sig saman. Ef 12,5 mg af hýdróklórtíazíði er bætt við 300 mg skammt af irbesartani einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum, þegar ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi með 300 mg skammti af irbesartani einu sér, verður frekari lækkun á þanbilsþrýstingi við lágmarksáhrif lyfsins (24 klst. eftir gjöf) og nemur hún 6,1 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu.

Heildaráhrif sem fengust af blöndu 300 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði var lækkun slagbils- /þanbilsþrýstings um allt að 13,6/11,5 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar (7 af 22 sjúklingum) benda til þess að sjúklingar sem ekki næst að meðhöndla með 300 mg/12,5 mg lyfjasamsetningunni svari hugsanlega meðferð þegar skammtur er aukinn í 300 mg/25 mg. Hjá þessum sjúklingum komu fram stigvaxandi blóðþrýstingslækkandi áhrif fyrir bæði slagbilsþrýsting og þanbilsþrýsting (13,3 og 8,3 mm Hg talið í sömu röð).

Við gjöf 150 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með vægan eða miðlungi mikinn háþrýsting varð lækkun á slagbils-/þanbilsþrýstingi við lágmarksáhrif lyfsins (24 klst. eftir gjöf) sem nam að meðaltali 12,9/6,9 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu. Hámarksáhrif náðust eftir 3-6 klst. Þegar mældur var blóðþrýstingur hjá sjúklingum með fótavist eftir töku 150 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring var blóðþrýstingslækkun stöðug yfir 24 klst. tímabil og lækkaði slagbils- /þanbilsþrýstingur að meðaltali um 15,8/10,0 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu. Þegar mældur var blóðþrýstingur hjá sjúklingum með fótavist eftir gjöf 150 mg/12,5 mg skammts af CoAprovel var munur á lágmarksáhrifum að hámarksáhrifum 100%. Hlutfall lágmarksáhrifa/hámarksáhrifa (trough to peak) var 68% eftir gjöf CoAprovel 150 mg/12,5 mg þegar blóðþrýstingur var mældur með manséttumæli hjá sjúklingum við komu á læknaðstofu, en 76% eftir gjöf CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Þessi áhrif á 24 klst. tímabili héldust án mikillar lækkunar blóðþrýstings við hámarksáhrif og eru í samræmi við örugga og virka blóðþrýstinglækkun á tímabili milli skammta sem gefnir eru einu sinni á sólarhring.

Hjá þeim sjúklingum þar sem meðferð með 25 mg skammti af hýdróklórtíazíði einu sér hefur ekki reynst nægjanleg til að ná viðunandi stjórn á blóðþrýstingi hefur slagbils- /þanbilsþrýstingur lækkað enn frekar um 11,1/7,2 mm Hg að meðaltali, leiðrétt m.t.t. lyfleysu, þegar irbesartan er bætt við meðferð.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans í samsetningu með hýdróklórtíazíði koma í ljós strax eftir fyrsta skammtinn og eru orðin greinileg innan 1-2 vikna, en hámarksáhrif nást eftir 6-8 vikur. Í langtíma eftirfylgnirannsóknnum hafa áhrif irbesartans/hýdróklórtíazíðs haldist í meira en ár. Þótt það hafi ekki verið rannsakað sérstaklega varðandi CoAprovel, hefur háþrýstingur hvorki komið fram aftur við notkun irbesartans né hýdróklórtíazíðs.

Áhrif samsetningar irbesartans og hýdróklórtíazíðs á sjúkdómsástand og dauðsföll hafa ekki verið könnuð. Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að langtímameðferð með hýdróklórtíazíði dregur úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum vegna þeirra.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun CoAprovel. Eins og á við um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið svara háþrýstingssjúklingar af svörtum kynstofni greinilega mun verr irbesartan einlyfjameðferð. Þegar irbesartan er gefið samtímis lágum skömmtum af hýdróklórtíazíði (t.d. 12,5 mg á sólarhring) eru blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá sjúklingum af svörtum kynstofni svipuð og hjá sjúklingum af hvítum kynstofni.

Verkun og öryggi

Virgni og öryggi CoAprovel sem upphafsmeðferð við verulegum háþrýstingi (skilgreint sem sitjandi þanbilsþrýstingur ≥ 110 mmHg) voru metin í 8 vikna fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með virku lyfi hjá samhliða hópum. Alls var 697 sjúklingum slembiraðað í tvo hópa, í hlutföllunum 2:1, sem fengu annaðhvort irbesartan/hýdróklórtíazíð 150 mg/12,5 mg eða irbesartan 150 mg og var skammturinn aukinn kerfisbundið (systematically force-titrated) (áður en að svörun við lægri skammtinum hafði verið metin) eftir eina viku í irbesartan/hýdróklórtíazíð 300 mg/25 mg eða irbesartan 300 mg í sömu röð.

Karlmenn voru 58% af þýðinu í rannsókninni. Meðalaldur sjúklinga var 52,5 ár, 13% voru ≥ 65 ára og einungis 2% voru ≥ 75 ára. Tólf prósent (12%) sjúklinga voru með sykursýki, 34% voru með óhóflega blóðfituhækkun og algengasti hjarta- og æðakvillinn var stöðug hjartaöng hjá 3,5% sjúklinga.

Helsta markmið þessarar rannsóknar var að bera saman hlutfall sjúklinga þar sem náðst hafði stjórn á sitjandi þanbilsþrýstingi (sitjandi þanbilsþrýstingur < 90 mmHg) á 5. viku meðferðar. Hjá fjörtíu og sjö prósent (47,2%) sjúklinga sem fengu samsettu lyfjablönduna var lægsta gildi sitjandi þanbilsþrýstings < 90 mmHg borið saman við 33,2% sjúklinga á irbesartan einlyfjameðferð ($p = 0,0005$). Við upphaf rannsóknarinnar mældist blóðþrýstingur að meðaltali 172/113 mmHg í hvorum hóp fyrir sig og lækkun á sitjandi slagbils-/sitjandi þanbilsþrýstingi eftir fimm vikur var 30,8/24,0 mmHg hjá irbesartan/hýdróklórtíazið hópnum og 21,1/19,3 mmHg hjá irbesartan hópnum ($p < 0,0001$).

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu samsettu lyfjablönduna voru svipaðar og hjá þeim sem fengu einlyfjameðferð hvað varðar gerð og tíðni. Meðan á 8 vikna meðferðinni stóð var ekki greint frá neinum tilfellum af yfirliði hjá hvorum hópnum. Í hópnum sem fékk samsettu lyfjablönduna voru 0,6% með lágþrýsting og 2,8% sjúklinga með sundl sem aukaverkun, fyrir hópinn sem fékk einlyfjameðferð voru tölurnar 0% og 3,1% í sömu röð.

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE hemli og angiótensín II viðtakablokka rannsökuð. ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætt á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE hemla og angiótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE hemli eða angiótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli:

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hýdróklórtíaziðs og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli. Ein rannsókn tók til hóps sem náði yfir 71.533 tilvik um grunnfrumukrabbamein og 8.629 flöguþekjukrabbamein parað við 1.430.833 og 172.462 einstaklinga í viðmiðunarþýði, talið í sömu röð. Mikil notkun hýdróklórtíaziðs (≥ 50.000 mg uppsafnað) tengdist leiðréttu líkindahlutfalli (adjusted odds ratio (OR)) sem var 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumukrabbamein og 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skýr skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt sáust fyrir bæði grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hýdróklórtíaziði: 633 tilvik um varakrabbamein parað við 63.067 einstaklinga í viðmiðunarþýði, þar sem notað var áhættumiðað úrtak (risk-set sampling strategy). Sýnt var fram á skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt með leiðréttu líkindahlutfalli OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sem jókst upp í OR 3,9 (3,0-4,9) við mikla notkun (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta uppsafnaðan skammt (~ 100.000 mg) (sjá einnig kafla 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs og irbesartans hefur ekki áhrif á lyfjahvörf hvors lyfs fyrir sig.

Frásög

Irbesartan og hýdróklórtíazið verka við inntöku og umbrot er ekki nauðsynlegt fyrir virkni þeirra. Eftir inntöku CoAprovel er heildaraðgengi irbesartans 60-80% en 50-80% fyrir hýdróklórtíazið. Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi CoAprovel. Hámarksplasmaþéttni næst 1,5-2 klst. eftir inntöku irbesartans og 1-2,5 klst. eftir inntöku hýdróklórtíaziðs.

Dreifing

Binding irbesartans við plasmaprótein er um 96% og smávægileg binding er við blóðkorn. Dreifingarrúmmál irbesartans er 53-93 lítrar. Hýdróklórtíazið er 68% próteinbundið í plasma og sýnilegt dreifingarrúmmál þess 0,83-1,14 l/kg.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg eykst frásög eftir inntöku hlutfallslega minna; skýring á þessu er ekki þekkt. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3,0-3,5 ml/mín. Loka helmingunartími fyrir brotthvarf irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi á plasmaþéttni næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmaþéttni irbesartans hjá konum með háþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og C_{max} fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum (≥ 65 ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist loka-helmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum. Meðal helmingunartími hýdróklórtíaziðs í plasma er talinn vera 5-15 klst.

Umbrot

Eftir inntöku ^{14}C -irbesartans eða gjöf í bláæð, má rekja 80-85% af geislamerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúróníð samtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.þ.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að oxun irbesartans sé fyrst og fremst með cytókróm P450-ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif. Brotthvarf irbesartans og umbrotsefna þess er bæði með galli og um nýru. Eftir annaðhvort inntöku á ^{14}C -irbesartani eða gjöf í bláæð, kemur um 20% af geislamerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi. Hýdróklórtíazið umbrotnar ekki en skilst fljótt út um nýru. Að minnsta kosti 61% af innteknum skilst út á óbreyttu formi innan 24 klst. Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju en ekki yfir blóð-heila þröskuldinn og það skilst út í brjóstamjólk.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun, breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun. Hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 20 ml/mín. lengist brotthvarfshelmingunartími fyrir hýdróklórtíazið í 21 klst.

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulifur breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Irbesartan/hýdróklórtíazíð

Niðurstöður rannsókna á rottum og makakíöpum sem stóðu í allt að 6 mánuði sýndu að gjöf samsetningarinnar hvorki jók einhver af áður tilkynntum eituráhrifum hvors virka efnisins fyrir sig né leiddi til nýrra eituráhrifa. Að auki komu ekki fram nein eiturefnafræðileg samverkandi áhrif.

Engin merki um stökkbreytingar eða litningagalla komu fram við samtímis gjöf irbesartans/hýdróklórtíazíðs. Möguleg krabbameinsvaldandi áhrif við samtímis gjöf irbesartans og hádróklórtíazíðs hafa ekki verið könnuð í dýrarannsóknum.

Áhrif irbesartan/hýdróklórtíazíð samsetningarinnar á frjósemi hafa ekki verið metin í dýrarannsóknum. Engin vansköpunarvaldandi áhrif komu fram hjá rottum sem fengu samsetningu irbesartans og hádróklórtíazíðs í skömmum sem ollu eiturverkunum hjá móðurdýri.

Irbesartan

Háir skammtar af irbesartani ollu lækun á gildum rauðra blóðkorna í forklínískum rannsóknum á öryggi. Við mjög háa skammta jókst hrörnun í nýrum (svo sem millivefsbólga nýra, pípluþan, píplulútsækni (basophilic tubules), aukin plasmabéttni þvagefnis og kreatíníns) hjá rottum og makakíöpum sem er talin vera vegna blóðþrýstingslækkandi áhrifa irbesartans sem leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Að auki jók irbesartan vefjaauka/ofvöxt nærgauklafruma (juxtaglomerular cells). Talið er að þessar breytingar séu vegna lyfjafræðilegra áhrifa irbesartans og hafi litla klíniska þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum á karl- og kvenrottum. Dýrarannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukna holmyndun í nýrnaskjöldum, þvaggpípuþan eða húðbeðsbjúg) hjá rottufóstrum sem gengu til baka eftir fæðingu. Hjá kaninum varð fösturlát eða snemmkomin fösturvisnun (resorption) við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, að meðtöldu dauðsfalli. Engin vansköpunarvaldandi áhrif komu fram, hvorki hjá rottum né kaninum. Dýrarannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazíð

Tvívæðar vísbendingar um eiturverkun á erfðafni eða krabbameinsvaldandi áhrif hafa komið fram í nokkrum rannsóknamódelum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Kroskarmellósanatríum
Laktósa mónóhýdrat
Magnesíumsterat
Kísilkvoða
Forgelatíneruð maísssterkja
Rautt og gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Öskjur með 14 töflum í PVC/PVDC/álþynnum.

Öskjur með 28 töflum í PVC/PVDC/álþynnum.

Öskjur með 56 töflum í PVC/PVDC/álþynnum.

Öskjur með 98 töflum í PVC/PVDC/álþynnum.

Öskjur með 56 x 1 töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/086/001-003

EU/1/98/086/007

EU/1/98/086/009

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. janúar 2004

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. október 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

CoAprovel 300 mg/12,5 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 300 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 65,8 mg af laktósa (sem laktósa einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Ferskjulituð, kúpt, sporöskjulaga með upphleyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2776 greypt í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi.

Þessi samsetning með föstum skammti er ætluð fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur tekist að ná stjórn á blóðþrýstingi með irbesartani eða hýdróklórtíazíði einu sér (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

CoAprovel má taka einu sinni á sólarhring, með eða án fæðu.

Mælt er með að auka skammtinn smátt og smátt upp í hæfilegan skammt (dose titration) með hvoru efni fyrir sig (þ.e. irbesartani og hýdróklórtíazíði).

Eftir klínískt mat má íhuga að skipta úr einlyfjameðferð yfir í fasta samsetningu:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum ef hýdróklórtíazíð eða 150 mg skammtur af irbesartani einu sér reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum ef 300 mg af irbesartani eða CoAprovel 150 mg/12,5 mg reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.
- CoAprovel 300 mg/25 mg má gefa sjúklingum ef CoAprovel 300 mg/12,5 mg reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.

Ekki er mælt með stærri skömmtum en 300 mg af irbesartani/25 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring.

Ef þurfa þykir má gefa annað blóðþrýstingslækkandi lyf samtímis CoAprovel (sjá kafla 4.3, 4.4 4.5 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er ráðlagt að gefa CoAprovel sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) vegna hýdróklórtíazið innihalds lyfsins. Lyf sem hindra enduruppsog í Henleslykkju (loop diuretica) eru ákjósanlegri handa þessum sjúklingum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ef kreatínín úthreinsun er ≥ 30 ml/mín. (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skert lifrastarfsemi

CoAprovel er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun tíaziða hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum CoAprovel hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum CoAprovel hjá öldruðum.

Börn

Ekki er mælt með notkun CoAprovel fyrir börn og unglinga vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða öðrum sulfónamíðafleiðum (hýdróklórtíazið er sulfónamíðafleiða),
- Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6),
- Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.),
- Óviðráðanlegur kalíumskortur í blóði, hækkað kalsíum í blóði (hypercalcaemia),
- Verulega skert lifrastarfsemi, gallskorpulífur (biliary cirrhosis) og gallteppa.
- Ekki má nota CoAprovel samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) < 60 ml/mín/1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lágur blóðþrýstingur - sjúklingar með skert blóðrúmmál: CoAprovel hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið tengt einkennabundnum lágþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting án þess að aðrir áhættuþættir fyrir lágþrýstingi væru til staðar. Gera má ráð fyrir að einkennabundinn lágþrýstingur geti komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öfluga þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en meðferð með CoAprovel er hafin.

Þrengsli í nýrnaslagæð - nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta verulegs blóðþrýstingsfalls og skertrar nýrnastarfsemi er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðaþrengsli eða þrengsli í nýrnaslagæð þegar um eitt starfhæft nýra er að ræða og sjúklingur er á meðferð með ACE-hemlum eða angiotensín-II blokkum. Þótt þetta hafi ekki verið staðfest við notkun CoAprovel má búast við svipuðum áhrifum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Þegar CoAprovel er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegri mælingu á gildum kalíums, kreatíníns og þvagsýru í sermi.

Engin reynsla er af notkun CoAprovel hjá sjúklingum sem nýverið hafa gengist undir nýrnaígræðslu. CoAprovel á ekki að nota handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3). Aukning köfnunarefnis í blóði tengd tíazíð þvagræsilyfinu getur komið fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ef kreatínín úthreinsun er ≥ 30 ml/mín. Hins vegar skal gæta varúðar við gjöf þessarar föstu samsetningu virkra efna hjá sjúklingum með væga til miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. en < 60 ml/mín.).

Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu: Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE hemla, angiotensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiotensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE-hemla og angiotensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Skert lifrarstarfsemi: Varúðar skal gæta við notkun tíazíða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða stigversnandi lifrarsjúkdóm þar sem lítils háttar breyting á vökva- og elektrólýtajafnvægi geta valdið lifrardái. Engin klínísk reynsla er af notkun CoAprovel hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Ósæðar- og míturlokubrenslisli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy): Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslisli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Frumkomið aldósterónheilkenni: Lyf við of háum blóðþrýstingi sem verka með því að bæla renín-angiotensín kerfið verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með frumkomið aldósterónheilkenni. Því er notkun CoAprovel ekki ráðlögð.

Áhrif á efnaskipti og innkirtla: Meðferð með tíazíði getur skert sykurlöf. Dulin sykursýki getur komið í ljós við tíazíð meðferð. Irbesartan gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaaðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Hækkun á kólesteróli og þríglyseríðum hefur verið tengd meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum; hins vegar hafa lítil eða engin áhrif sést af þeim 12,5 mg skammti sem CoAprovel inniheldur. Óhóflega mikið magn þvagsýru í blóði eða þvagsýrugigt getur komið fram hjá sumum sjúklingum á tíazíð meðferð.

Elektrólýtaröskun: Þegar sjúklingar nota þvagræsilyf á að mæla elektrólýta í sermi með reglulegu millibili.

Tíazíð og þar með talið hýdróklórtíazíð, geta valdið vökva- eða elektrólýtaröskun (kalíumskorti í blóði, blóðnatríumlækkun og blóðlýtingu samfara lækkun á klóríði). Fyrirboðar um vökva- eða elektrólýtaröskun eru munþurrkur, þorsti, þröttleysi, svefnhöfði, sljóleiki, eirðarleysi, vöðvaverkir eða sinadráttur, vöðvaslappleiki, lágþrýstingur, þvagþurrð, hraður hjartsláttur og meltingarópægindi eins og ógleði eða uppköst.

Þó að meðferð með tíazíð þvagræsilyfjum geti valdið kalíumskorti í blóði getur samtímis meðferð með irbesartani dregið úr kalíumskorti af völdum þvagræsilyfja. Hætta á kalíumskorti í blóði er mest hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum með öfluga þvagræsingu, sjúklingum sem ekki fá nægilegt magn elektrólýta til inntöku og sjúklingum sem eru samtímis á meðferð með barksterum eða ACTH. Hins vegar getur orðið hækkun á kalíum í blóði vegna irbesartan innihalds í CoAprovel, einkum ef fyrir hendi er skert nýrnastarfsemi og/ eða hjartabilun og sykursýki. Mælt er með fullnægjandi eftirliti

með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópi. Gæta skal varúðar við samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar eða saltuppbótar sem inniheldur kalíum og CoAprovel (sjá kafla 4.5).

Ekki hefur verið sýnt fram á að irbesartan geti dregið úr eða komið í veg fyrir lækkun á natríum í blóði af völdum þvagræsilyfja. Klóríðskortur er almennt lítill og þarfnast venjulega ekki meðferðar.

Tíazíð geta dregið úr útskilnaði kalsíums í þvagi og valdið lítils háttar og sveiflubundinni hækkun á kalsíum í sermi þótt þekkt truflun á kalsíumefnaskiptum sé ekki til staðar. Umtalsverð kalsíumhækkun í blóði getur bent til dulinnar ofstarfsemi kalkkirtils. Meðferð með tíazíðum skal því hætt áður en gerð eru próf á starfsemi kalkkirtla.

Tíazíð geta aukið útskilnað á magnesíum í þvagi sem getur leitt til magnesíumskorts í blóði.

Ofsabjúgur í görnum:

Tilkynnt hefur verið um ofsabjúg í görnum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með angíótensín II blokkum, þar með talið CoAprovel (sjá kafla 4.8). Þessir sjúklingar voru með kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang. Einkennin hurfu eftir að notkun angíótensín II blokka var hætt. Ef ofsabjúgur í görnum greinist skal hætta notkun CoAprovel og hefja viðeigandi eftirlit þar til einkennin eru að fullu horfin.

Lítíum: Ekki er mælt með samtímis meðferð með lítíum og CoAprovel (sjá kafla 4.5).

Lyfjapróf: Vegna hýdróklórtíazíð innihalds lyfsins geta niðurstöður úr lyfjaprófum orðið ranglega jákvæðar.

Almennt: Hjá sjúklingum þar sem æðapán (vascular tone) og nýrnastarfsemi er aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterón kerfisins (t.d. sjúklingar með alvarlega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með talin nýrnaslagæðarþrengsli), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengd bráðri blóðþrýstingslækkun, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur of mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepum eða heilablóðfalli.

Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði getur komið fram hjá sjúklingum með eða án sögu um ofnæmi eða astma, en er þó líklegra hjá sjúklingum með slíka sögu.

Tilkynnt hefur verið um að tíazíð þvagræsilyf hafi valdið versnun eða örvun rauðra úlfa (systemic lupus erythematosus).

Greint hefur verið frá tilfellum um ljósnæmisviðbrögð við gjöf tíazíð þvagræsilyfja (sjá kafla 4.8). Ef ljósnæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð stendur, er mælt með að hætta meðferð. Ef talið er nauðsynlegt að taka aftur upp meðferð, er mælt með verja útsett svæði fyrir sólinni eða tilbúinni UVA geislun.

Meðganga: Ekki skal hefja meðferð með angíótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Vökvasöfnun í æðu (choroidal effusion), bráð nærsýni og afleidd (secondary) bráð þrönghornsgláka: Lyf sem eru súlfónamíð eða súlfónamíðafleiður geta valdið sérkennilegum viðbrögðum (idiosyncratic reaction) sem geta leitt til vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) með sjónsviðsskerðingu, tímabundinnar nærsýni og bráðrar þrönghornsgláku. Þótt hýdróklórtíazíð sé súlfónamíð hefur enn sem komið er aðeins verið greint frá einangruðum tilvikum bráðrar þrönghornsgláku við notkun hýdróklórtíazíðs. Einkennin eru meðal annars skyndileg minnkuð sjónskerpa eða augnverkur og kemur

yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda eða vikna frá upphafi meðferðar. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur valdið varanlegu sjónleysi. Fyrstu viðbrögð eru að hætta meðferðinni eins fljótt og auðið er. Ef augnþrýstingur er óviðráðanlegur gæti þurft að íhuga tafarlausa lyfjameðferð eða skurðaðgerð. Áhættuþættir fyrir bráða þrönghornsgláku geta meðal annars verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum eða penicillini (sjá kafla 4.8).

Hjálparefni:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönum, hefur komið í ljós aukin hætta á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli [grunnfrumukrabbamein (basal cell carcinoma) og flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma)] við útsetningu fyrir stækkandi uppsöfnuðum skammti af hýdróklórtíasiði. Ljósæmisáhrif hýdróklórtíasiðs geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hýdróklórtíazið um hættuna á krabbameini, sem ekki er sortuæxli, og ráðleggja þeim að fylgjast með húðinni m.t.t. allra nýrra skemmda og tilkynna strax um allar grunsamlegar húðskemmdir. Ráðleggja skal sjúklingum um hugsanlegar fyrirbyggjandi aðgerðir svo sem að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og UV geislum og nota nægilega vörn þegar þeir eru í sólarljósi til að minnka hættuna á húðkrabbameini. Grunsamlegar húðskemmdir skal skoða strax, hugsanlega með sýnatöku og vefjagreiningu. Notkun hýdróklórtíaziðs getur einnig þurft að endurmeta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.8).

Bráð öndunarfæraeitrun (acute respiratory toxicity)

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um verulega, bráða öndunarfæraeitrun, þ.m.t. brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS) eftir töku hýdróklórtíaziðs. Lungnabjúgur kemur yfirleitt fram innan mínútna eða klukkustunda frá töku hýdróklórtíaziðs. Meðal upphaflegra einkenna eru mæði, hiti, versnandi lungnastarfsemi og lághrýstingur. Ef grunur er um brátt andnauðarheilkenni á að hætta notkun CoAprovel og veita viðeigandi meðferð. Ekki má gefa sjúklingum hýdróklórtíazið ef þeir hafa áður fengið brátt andnauðarheilkenni eftir töku hýdróklórtíaziðs.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Blóðþrýstingslækkandi áhrif CoAprovel geta aukist við samtímis notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja. Gjöf irbesartans og hýdróklórtíaziðs (skammtar að 300 mg af irbesartani/ 25 mg af hýdróklórtíaziði) hefur reynst áhættulaus samtímis notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja svo sem kalsíumgangaloka og beta-blokka. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf irbesartan meðferðar með eða án tíazið þvagræsilyfja nema blóðrúmmál sé leiðrétt áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Lítíum: Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur verið skýrt frá afturkræfri hækkun á lítíumþéttni í sermi og eiturverkunum. Fram til þessa hefur örsjaldan verið greint frá svipuðum áhrifum af irbesartani. Einnig dregur tíazið úr úthreinsun lítíums um nýru og hætta á eiturverkunum af lítíum getur því aukist við notkun CoAprovel. Þess vegna er ekki ráðlagt að nota lítíum og

CoAprovel saman (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgst sé vandlega með lítumgildum í sermi.

Lyf sem hafa áhrif á kalíum: Kalíumsparandi áhrif irbesartans draga úr kalíumtapi vegna hýdróklórtíazið notkunar. Hins vegar mætti búast við að áhrif hýdróklórtíaziðs á kalíum í sermi væru aukin vegna áhrifa annarra lyfja sem tengjast kalíumtapi og lækkun kalíums í blóði (t.d. annarra þvagræsilyfja sem auka útskilnað kalíums, hægðalyfja, amfóterisíns, karbenoxólóns, penicillín-G natríumsalts). Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem bæla renín-angiótensín kerfið, má hins vegar búast við að samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem hækkað geta kalíumgildi í sermi (t.d. heparín natríums) geti valdið hækkun á kalíumpéttni í sermi. Hafa skal fullnægjandi eftirlit með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.4).

Lyf sem röskun á kalíum í sermi hefur áhrif á: Ráðlagt er að mæla kalíum í sermi reglulega þegar CoAprovel er notað samtímis lyfjum sem kalíumröskun í sermi hefur áhrif á (t.d. dígtalisglýkósíðum og lyfjum við hjartsláttaróreglu).

Bólguþeyðandi gigtarlyf: Þegar angiótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólguþeyðandi gigtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalisýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólguþeyðandi gigtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiótensín-II blokka og bólguþeyðandi gigtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á.m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvafjafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók C_{max} 1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlagða skammta sykursýkismeðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir við irbesartan: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rífampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir við hýdróklórtíazið: Eftirtalin lyf geta milliverkað við tíazið þvagræsilyf séu þau notuð samtímis:

Alkóhól: Aukin hættu á stöðubundnum lágþrýstingi getur komið fram;

Sykursýkilyf (til inntöku eða insúlín): Hugsanlega þarf að breyta skömmtum sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4);

Kólestýramín og kólestipól resín: Frásog hýdróklórtíaziðs skerðist við samtímis gjöf jónaskipta-resína. CoAprovel á að taka að minnsta kosti einni klukkustund á undan eða fjórum klukkustundum á eftir þessum lyfjum;

Barksterar, ACTH: Elektrólýtatap, sérstaklega blóðkalíumskortur, getur aukist;

Dígtalisglýkósíðar: Kalíumskortur í blóði vegna tíaziðs eða magnesíumskortur geta komið af stað hjartsláttaróreglu af völdum dígtalisnotkunar (sjá kafla 4.4);

Bólgueryðandi gigtarlyf (NSAID): Samtímis notkun bólgueryðandi gigtarlyfja getur dregið úr þvagræsandi áhrifum, útskilnaði natríums í þvagi og blóðþrýstingslækkandi verkun tíazið þvagræsilyfja hjá sumum sjúklingum;

Aminur sem hafa áhrif á blóðþrýsting ((pressor amines) t.d. noradrenalin): Áhrif þrýstingsamína geta minnkað en þó ekki í þeim mæli að það útiloki notkun þeirra;

Vöðvaslakandi lyf sem ekki eru afskautandi (t.d. tubókúrarín): Verkun vöðvaslakandi lyfja sem ekki eru afskautandi getur aukist við samtímis notkun hýdróklórtíaziðs;

Þvagsýrugigtarlyf: Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum þvagsýrugigtarlyfja þar sem hýdróklórtíazið getur hækkað sermipéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að hækka skammta próbenesíðs eða súlfínprázóns. Samtímis notkun tíazið þvagræsilyfja getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allópúrinóli;

Kalsíumsölt: Tíazið þvagræsilyf geta aukið kalsíumpéttni í sermi vegna minni útskilnaðar. Þurfi að gefa kalsíumuppbót eða kalsíumsparandi lyf (t.d. D-vítamín meðferð) skal fylgjast með kalsíumpéttni í sermi og breyta kalsíumskömmtum í samræmi við niðurstöður;

Carbamazepín: Samtímis notkun carbamazepíns og hýdróklórtíaziðs hefur verið tengd hættu á einkennum blóðnatríumlækkunar. Fylgjast á með blóðsöltum við þessa samtímis notkun. Ef þess er kostur á að nota þvagræsilyf úr öðrum lyfjaflokki.

Aðrar milliverkanir: Tíazið geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif beta-blokka og diazóxíðs. Andkólnivirk lyf (t.d. atrópín, beperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af tíaziðgerð með því að draga úr maga- og garnahreyfingum og seinka magatæmingu. Tíazið geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadíns. Tíazið geta dregið úr nýrnaútskilnaði krabbameinslyfja (t.d. cýklófosfamíðs og metótrexats) og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Angiótensín II blokkar

Ekki er mælt með notkun angiótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín-II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angiótensín-II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angiótensín-II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á föstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angiótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angiótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Hýdróklórtíazíð

Takmörkuð reynsla er af notkun hýdróklórtíazíðs á meðgöngu, sérstaklega á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi. Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju. Samkvæmt verkunarmáta hýdróklórtíazíðs getur notkun lyfsins á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu dregið úr blóðflæði milli fylgju og fósturs og valdið áhrifum eins og gulu, truflun á blóðsaltajafnvægi og blóðflagnafæð.

Hýdróklórtíazíð á ekki að nota við meðgöngubjúg, meðgönguháþrýstingi eða yfirvofandi fæðingarkrampa vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og blóðflæðis um fylgju, án gagnlegra áhrifa á framgang sjúkdómsins.

Hýdróklórtíazíð á ekki að nota á meðgöngu við háþrýstingi af óþekktri orsök nema í sjaldgæfum tilvikum þegar önnur meðferð er ekki möguleg.

Þar sem CoAprovel inniheldur hýdróklórtíazíð er ekki mælt með notkun þess á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Skipta ætti yfir í aðra samsvarandi meðferð tímanlega fyrir ráðgerða þungun.

Brjóstagjöf

Angiótensín II blokkar

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun CoAprovel meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun CoAprovel hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi notkunar meðan á brjóstagjöf stendur, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Hýdróklórtíazíð

Hýdróklórtíazíð skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Tíazíð í háum skömmtum sem veldur mikilli þvagræsingu geta hindrað mjólkurframleiðslu. Ekki er mælt með notkun CoAprovel meðan á brjóstagjöf stendur. Ef CoAprovel er notað meðan á brjóstagjöf stendur eiga skammtar að vera eins litlir og mögulegt er.

Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmtum sem eru allt að skömmtum sem framkalla fyrstu merki um eiturverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðað við lyfhrif CoAprovel er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að háþrýstingsmeðferð veldur stundum sundli og þreytu.

4.8 Aukaverkanir

Samsetning með irbesartani/hýdróklórótíazíði:

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem 898 sjúklingar með háþrýsting fengu ýmsa skammta af irbesartan/hýdróklórótíazíði (frá 37,5 mg/6,25 mg að 300 mg/25 mg) fundu 29,5% fyrir aukaverkunum. Algengustu aukaverkanirnar sem skýrt var frá voru sundl (5,6%), þreyta (4,9%),

ógleði/uppköst (1,8%) og óeðlileg þvaglát (1,4%). Auk þess var algengt að kæmi fram hækkun á blóðnitur (2,3%), kreatín kínasa (1,7%) og kreatíníni (1,1%) í þessari rannsókn.

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins og sem komu fram í samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

Tíðni aukaverkana sem taldar eru upp hér fyrir neðan er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir í samanburðarrannsóknum og aukaverkanir tilkynntar eftir markaðssetningu		
<i>Rannsóknaniðurstöður:</i>	Algengar:	aukning blóðniturs (BUN), kreatíníni og kreatínkínasa
	Sjaldgæfar:	lækkun á kalíum og natríum í sermi
<i>Hjarta:</i>	Sjaldgæfar:	yfirlið, lághrýstingur, hraður hjartsláttur, bjúgur,
<i>Taugakerfi:</i>	Algengar:	sundl
	Sjaldgæfar:	réttstöðusundl
	Tíðni ekki þekkt:	höfuðverkur
<i>Eyru og völundarhús:</i>	Tíðni ekki þekkt:	suð fyrir eyrum
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:</i>	Tíðni ekki þekkt:	hósti
<i>Meltingarfæri:</i>	Algengar:	ógleði/uppköst
	Sjaldgæfar:	niðurgangur
	Tíðni ekki þekkt:	meltingartruflun, bragðtruflun
<i>Nýru og þvagfæri:</i>	Algengar:	óeðlileg þvaglát
	Tíðni ekki þekkt:	skert nýrnastarfsemi, þar með talin einstök tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>	Sjaldgæfar:	bjúgur á útlimum
	Tíðni ekki þekkt:	liðverkir, vöðvaverkir
<i>Efnaskipti og næring:</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðkalíumhækkun
<i>Æðar:</i>	Sjaldgæfar:	andlitsroði
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	Algengar:	þreyta
<i>Ónæmiskerfi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	ofnæmistilvik svo sem ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði
<i>Lifur og gall:</i>	Sjaldgæfar:	gula
	Tíðni ekki þekkt:	lifrabólga, óeðlileg lifrastarfsemi
<i>Æxlunarfæri og brjóst:</i>	Sjaldgæfar:	kynlífsvandamál, breytingar á kynhvöt

Viðbótarupplýsingar vegna hvors innihaldsefnis fyrir sig: Auk þeirra aukaverkana sem taldar eru upp hér að framan fyrir samsetta lyfið hefur verið greint frá öðrum aukaverkunum vegna annars hvors innihaldsefnanna og geta þær hugsanlega einnig verið aukaverkanir CoAprovel. Í töflu 2 og 3 eru aukaverkanir taldar upp sem greint hefur verið frá vegna einstakra innihaldsefna CoAprovel.

Tafla 2: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun irbesartans eins sér		
<i>Blóð og eitlar:</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðleysi, blóðflagnafæð
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	Sjaldgæfar:	brjóstverkur
<i>Ónæmiskerfi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	bráðafnæmisviðbrögð þ.á m. bráðafnæmislost
<i>Efnaskipti og næring:</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðsykurslækkun
<i>Meltingarfæri:</i>	Mjög sjaldgæfar:	ofsabjúgur í görnum

Tafla 3: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun hýdróklórótíaziðs eins sér		
<i>Rannsóknaniðurstöður:</i>	Tíðni ekki þekkt:	truflun á saltajafnvægi (þ.m.t. lækkun á kalíum í blóði og lækkun á natríum í blóði, sjá kafla 4.4), þvagsýrudreyri, sykurmiga, blóðsykurshækkun, hækkun á kólesteróli og þriglýseríðum
<i>Hjarta:</i>	Tíðni ekki þekkt:	hjartsláttartruflanir
<i>Blóð og eitlar:</i>	Tíðni ekki þekkt:	vanmyndunarblóðleysi, beinmergsbæling, hlutleysiskyrningafæð / kyrningafæð, rauðalosblóðleysi, hvítkornafæð, blóðflagnafæð
<i>Taugakerfi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	svimi, náladofi, vægur svimi, eirðarleysi
<i>Augu:</i>	Tíðni ekki þekkt:	tímabundin þokusýn, gulsýni, bráð nærsýni og afleidd (secondary) bráð þrönghornsgláka, vökvæðun í æðu
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti:</i>	Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	brátt andnauðarheilkenni (ARDS) (sjá kafla 4.4) andnauð (þ.m.t. lungnabólga (pneumonitis) og lungnabjúgur)
<i>Meltingarferi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	brísbólga, lystarleysi, niðurgangur, hægðatregða, magaerting, munnvatnskirtlabólga, minnkuð matarlyst
<i>Nýru og þvagsferi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	millivefsbólga í nýrum, vanstarfsemi nýrna
<i>Húð og undirhúð:</i>	Tíðni ekki þekkt:	bráðaofnæmi, drep í húðþekju, æðabólga með drep (æðabólga, æðabólga í húð), húðviðbrögð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning rauðra úlfa, ljósnæmi, útbrot, ofsakláði
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>	Tíðni ekki þekkt:	þröttleysi, vöðvakrampar
<i>Æðar:</i>	Tíðni ekki þekkt:	stöðubundinn lágþrýstingur
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	Tíðni ekki þekkt:	sótthiti
<i>Lifur og gall:</i>	Tíðni ekki þekkt:	gula (intrahepatic cholestatic jaundice)
<i>Geðræn vandamál:</i>	Tíðni ekki þekkt:	þunglyndi, svefntruflanir
<i>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)</i>	Tíðni ekki þekkt:	húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein)

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirbyggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hýdróklórótíaziðs og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

Skammtaháðar aukaverkanir hýdróklórótíaziðs (einkum truflanir á saltbúskap) geta aukist þegar verið er að stilla skammt hýdróklórótíaziðs.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um meðferð CoAprovel ofskömmtunar. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkennameðferð. Meðferð er háð tímanum sem liðinn er frá því lyfið var tekið og hve einkennin eru alvarleg. Mælt er með því að gefa uppsölulyf og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð gegn ofskömmtun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Gera skal tíðar mælingar á elektrólýtum og kreatíníni í sermi. Lækki blóðþrýstingur skal láta sjúkling liggja á bakinu og gefa salt- og vökvauppbót strax.

Líklegustu einkenni irbesartan ofskömmtunar eru talin vera lágþrýstingur og hraður hjartsláttur; hægsláttur getur einnig komið fram.

Ofskömmtun hýdróklórtíazíðs er tengd elektrólýtatapi (kalíum-, klóríð- og natríumskortur í blóði) og vökvaskorti vegna of mikillar þvagræsingar. Algengasta vísbending og einkenni um ofskömmtun eru ógleði og svefnhöfði. Kalíumskortur í blóði getur valdið sinadrætti og/eða aukið hjartsláttartruflanir tengdar samtímis notkun dígitalisglýkósíða eða sumra lyfja sem notuð eru við hjartsláttartruflunum.

Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun. Ekki er vitað að hve miklu leyti hýdróklórtíazíð skilst út með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: angíótensín-II blokkar í blöndum með þvagræsilyfjum
ATC-flokkur: C09DA04.

Verkunarháttur

CoAprovel inniheldur blöndu af angíótensín-II blokka, irbesartani, og tíazíð þvagræsilyfi, hýdróklórtíazíði. Blanda þessara efna hefur samverkandi blóðþrýstingslækkandi áhrif og lækkar blóðþrýsting meira en þegar annað hvort efnið er notað eitt sér.

Irbesartan er öflugur, sértækur angíótensín-II (gerð AT₁) blokki, virkur eftir inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angíótensíns-II sem tengist AT₁ viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angíótensíns-II. Sértæk blokkun angíótensíns-II (AT₁) viðtaka leiðir til aukinnar plasmabéttni reníns og angíótensíns-II og lækkunar á plasmabéttni aldósteróns. Kalíumbéttni í sermi breytist óverulega við töku irbesartans eins sér í ráðlögðum skömmtum hjá sjúklingum sem ekki eru í hættu að fá elektrólýta-röskun (sjá kafla 4.4 og 4.5). Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af sér angíótensín-II og brýtur einnig bradykínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

Hýdróklórtíazíð er tíazíð þvagræsilyf. Blóðþrýstingslækkandi verkun tíazíð þvagræsilyfja er ekki að fullu þekkt. Tíazíð hafa áhrif á endurupptöku elektrólýta í nýrnapiplum og auka þannig með beinum hætti útskilnað natríums og klóríðs um það bil jafn mikið. Vegna þvagræsandi áhrifa hýdróklórtíazíðs minnkar plasmarúmmál, plasmavirkni reníns og aldósterónseyting eykst en við það eykst kalíum í þvagi og bikarónat og kalíum í sermi minnkar. Líklegt er að við samtímis gjöf irbesartans sem bælir renín-angíótensín-aldósterón kerfið sé komið í veg fyrir kalíumtap sem verður fyrir áhrif þessara þvagræsilyfja. Þvagræsandi áhrif hýdróklórtíazíðs hefjast innan 2 klst. og hámarksverkun næst eftir um 4 klst. en verkun varir í um 6-12 klst.

Við blöndu hýdróklórtíazíðs og irbesartans í meðferðarskömmtum leggjast skammtaháð blóðþrýstingslækkandi áhrif hvors um sig saman. Ef 12,5 mg af hýdróklórtíazíði er bætt við 300 mg skammt af irbesartani einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum, þegar ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi með 300 mg skammti af irbesartani einu sér, verður frekari lækkun á þanbilsþrýstingi við lágmarksáhrif lyfsins (24 klst. eftir gjöf) og nemur hún 6,1 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu.

Heildaráhrif sem fengust af blöndu 300 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði var lækun slagbils- /þanbilsþrýstings um allt að 13,6/11,5 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar (7 af 22 sjúklingum) benda til þess að sjúklingar sem ekki næst að meðhöndla með 300 mg/12,5 mg lyfjasamsetningunni svari hugsanlega meðferð þegar skammtur er aukinn í 300 mg/25 mg. Hjá þessum sjúklingum komu fram stigvaxandi blóðþrýstingslækkandi áhrif fyrir bæði slagbilsþrýsting og þanbilsþrýsting (13,3 og 8,3 mm Hg talið í sömu röð).

Við gjöf 150 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með vægan eða miðlungi mikinn háþrýsting varð lækun á slagbils-/þanbilsþrýstingi við lágmarksáhrif lyfsins (24 klst. eftir gjöf) sem nam að meðaltali 12,9/6,9 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu. Hámarksáhrif náðust eftir 3-6 klst. Þegar mældur var blóðþrýstingur hjá sjúklingum með fótavist eftir töku 150 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring var blóðþrýstingslækkun stöðug yfir 24 klst. tímabil og lækkaði slagbils- /þanbilsþrýstingur að meðaltali um 15,8/10,0 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu. Þegar mældur var blóðþrýstingur hjá sjúklingum með fótavist eftir gjöf 150 mg/12,5 mg skammts af CoAprovel var munur á lágmarksáhrifum að hámarksáhrifum 100%. Hlutfall lágmarksáhrifa/hámarksáhrifa (trough to peak) var 68% eftir gjöf CoAprovel 150 mg/12,5 mg þegar blóðþrýstingur var mældur með manséttumæli hjá sjúklingum við komu á læknaðstofu, en 76% eftir gjöf CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Þessi áhrif á 24 klst. tímabili héldust án mikillar lækkunar blóðþrýstings við hámarksáhrif og eru í samræmi við örugga og virka blóðþrýstinglækkun á tímabili milli skammta sem gefnir eru einu sinni á sólarhring.

Hjá þeim sjúklingum þar sem meðferð með 25 mg skammti af hýdróklórtíazíði einu sér hefur ekki reynst nægjanleg til að ná viðunandi stjórn á blóðþrýstingi hefur slagbils- /þanbilsþrýstingur lækkað enn frekar um 11,1/7,2 mm Hg að meðaltali, leiðrétt m.t.t. lyfleysu, þegar irbesartan er bætt við meðferð.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans í samsetningu með hýdróklórtíazíði koma í ljós strax eftir fyrsta skammtinn og eru orðin greinileg innan 1-2 vikna, en hámarksáhrif nást eftir 6-8 vikur. Í langtíma eftirfylgnirannsóknnum hafa áhrif irbesartans/hýdróklórtíazíðs haldist í meira en ár. Þótt það hafi ekki verið rannsakað sérstaklega varðandi CoAprovel, hefur háþrýstingur hvorki komið fram aftur við notkun irbesartans né hýdróklórtíazíðs.

Áhrif samsetningar irbesartans og hýdróklórtíazíðs á sjúkdómsástand og dauðsföll hafa ekki verið könnuð. Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að langtímameðferð með hýdróklórtíazíði dregur úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum vegna þeirra.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun CoAprovel. Eins og á við um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið svara háþrýstingssjúklingar af svörtum kynstofni greinilega mun verr irbesartan einlyfjameðferð. Þegar irbesartan er gefið samtímis lágum skömmtum af hýdróklórtíazíði (t.d. 12,5 mg á sólarhring) eru blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá sjúklingum af svörtum kynstofni svipuð og hjá sjúklingum af hvítum kynstofni.

Verkun og öryggi

Virgni og öryggi CoAprovel sem upphafsmeðferð við verulegum háþrýstingi (skilgreint sem sitjandi þanbilsþrýstingur ≥ 110 mmHg) voru metin í 8 vikna fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með virku lyfi hjá samhliða hópum. Alls var 697 sjúklingum slembiraðað í tvo hópa, í hlutföllunum 2:1, sem fengu annaðhvort irbesartan/hýdróklórtíazíð 150 mg/12,5 mg eða irbesartan 150 mg og var skammturinn aukinn kerfisbundið (systematically force-titrated) (áður en að svörun við lægri skammtinum hafði verið metin) eftir eina viku í irbesartan/hýdróklórtíazíð 300 mg/25 mg eða irbesartan 300 mg í sömu röð.

Karlmenn voru 58% af þýðinu í rannsókninni. Meðalaldur sjúklinga var 52,5 ár, 13% voru ≥ 65 ára og einungis 2% voru ≥ 75 ára. Tólf prósent (12%) sjúklinga voru með sykursýki, 34% voru með óhóflega blóðfituhækkun og algengasti hjarta- og æðakvillinn var stöðug hjartaöng hjá 3,5% sjúklinga.

Helsta markmið þessarar rannsóknar var að bera saman hlutfall sjúklinga þar sem náðst hafði stjórn á sitjandi þanbilsþrýstingi (sitjandi þanbilsþrýstingur < 90 mmHg) á 5. viku meðferðar. Hjá fjörtíu og sjö prósent (47,2%) sjúklinga sem fengu samsettu lyfjablönduna var lægsta gildi sitjandi þanbilsþrýstings < 90 mmHg borið saman við 33,2% sjúklinga á irbesartan einlyfjameðferð ($p = 0,0005$). Við upphaf rannsóknarinnar mældist blóðþrýstingur að meðaltali 172/113 mmHg í hvorum hóp fyrir sig og lækkun á sitjandi slagbils-/sitjandi þanbilsþrýstingi eftir fimm vikur var 30,8/24,0 mmHg hjá irbesartan/hýdróklórtíazíð hópnum og 21,1/19,3 mmHg hjá irbesartan hópnum ($p < 0,0001$).

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu samsettu lyfjablönduna voru svipaðar og hjá þeim sem fengu einlyfjameðferð hvað varðar gerð og tíðni. Meðan á 8 vikna meðferðinni stóð var ekki greint frá neinum tilfellum af yfirliði hjá hvorum hópnum. Í hópnum sem fékk samsettu lyfjablönduna voru 0,6% með lágþrýsting og 2,8% sjúklinga með sundl sem aukaverkun, fyrir hópinn sem fékk einlyfjameðferð voru tölurnar 0% og 3,1% í sömu röð.

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE hemli og angiótensín II viðtakablokka rannsökuð. ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætt á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE hemla og angiótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE hemli eða angiótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinna nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oft var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli:

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hýdróklórtíazíðs og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli. Ein rannsókn tók til hóps sem náði yfir 71.533 tilvik um grunnfrumukrabbamein og 8.629 flöguþekjukrabbamein parað við 1.430.833 og 172.462 einstaklinga í viðmiðunarþýði, talið í sömu röð. Mikil notkun hýdróklórtíazíðs (≥ 50.000 mg uppsafnað) tengdist leiðréttu líkindahlutfalli (adjusted odds ratio (OR)) sem var 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumukrabbamein og 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skýr skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt sáust fyrir bæði grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hýdróklórtíazíði: 633 tilvik um varakrabbamein parað við 63.067 einstaklinga í viðmiðunarþýði, þar sem notað var áhættumiðað úrtak (risk-set sampling strategy). Sýnt var fram á skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt með leiðréttu líkindahlutfalli OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sem jókst upp í OR 3,9 (3,0-4,9) við mikla notkun

(~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta uppsafnaðan skammt (~100.000 mg) (sjá einnig kafla 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Samtímis gjöf hýdróklórtíazíðs og irbesartans hefur ekki áhrif á lyfjahvörf hvors lyfs fyrir sig.

Frásög

Irbesartan og hýdróklórtíazíð verka við inntöku og umbrot er ekki nauðsynlegt fyrir virkni þeirra. Eftir inntöku CoAprovel er heildaraðgengi irbesartans 60-80% en 50-80% fyrir hýdróklórtíazíð. Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi CoAprovel. Hámarksplasmaþéttni næst 1,5-2 klst. eftir inntöku irbesartans og 1-2,5 klst. eftir inntöku hýdróklórtíazíðs.

Dreifing

Binding irbesartans við plasmaprótein er um 96% og smávægileg binding er við blóðkorn. Dreifingarrúmmál irbesartans er 53-93 lítrar. Hýdróklórtíazíð er 68% próteinbundið í plasma og sýnilegt dreifingarrúmmál þess 0,83-1,14 l/kg.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg eykst frásög eftir inntöku hlutfallslega minna; skýring á þessu er ekki þekkt. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3,0-3,5 ml/mín. Loka helmingunartími fyrir brotthvarf irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi á plasmaþéttni næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmaþéttni irbesartans hjá konum með háþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og C_{max} fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum (≥ 65 ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist loka-helmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum. Meðal helmingunartími hýdróklórtíazíðs í plasma er talinn vera 5-15 klst.

Umbrot

Eftir inntöku ^{14}C -irbesartans eða gjöf í bláæð, má rekja 80-85% af geislamerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúróníð samtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.þ.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að oxun irbesartans sé fyrst og fremst með cytókrom P450-ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

Brotthvarf

Brotthvarf irbesartans og umbrotsefna þess er bæði með galli og um nýru. Eftir annaðhvort inntöku á ^{14}C -irbesartani eða gjöf í bláæð, kemur um 20% af geislamerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi. Hýdróklórtíazíð umbrotnar ekki en skilst fljótt út um nýru. Að minnsta kosti 61% af innteknum skammti skilst út á óbreyttu formi innan 24 klst. Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju en ekki yfir blóð-heila þröskuldinn og það skilst út í brjóstamjólk.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun, breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun. Hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 20 ml/mín. lengist brotthvarfshelmingunartími fyrir hýdróklórtíazíð í 21 klst.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulífur breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Irbesartan/hýdróklórtíazíð

Niðurstöður rannsókna á rottum og makakíöpum sem stóðu í allt að 6 mánuði sýndu að gjöf samsetningarinnar hvorki jók einhver af áður tilkynntum eituráhrifum hvors virka efnisins fyrir sig né leiddi til nýrra eituráhrifa. Að auki komu ekki fram nein eiturefnafræðileg samverkandi áhrif.

Engin merki um stökkbreytingar eða litningagalla komu fram við samtímis gjöf irbesartans/hýdróklórtíazíðs. Möguleg krabbameinsvaldandi áhrif við samtímis gjöf irbesartans og hýdróklórtíazíðs hafa ekki verið könnuð í dýrarrannsóknum.

Áhrif irbesartan/hýdróklórtíazíð samsetningarinnar á frjósemi hafa ekki verið metin í dýrarrannsóknum. Engin vansköpunarvaldandi áhrif komu fram hjá rottum sem fengu samsetningu irbesartans og hýdróklórtíazíðs í skömmum sem ollu eiturverkunum hjá móðurdýri.

Irbesartan

Háir skammtar af irbesartani ollu lækkun á gildum rauðra blóðkorna í forklínískum rannsóknum á öryggi. Við mjög háa skammta jókst hrörnun í nýrum (svo sem millivefsbólga nýra, pípluþan, píplulútsækni (basophilic tubules), aukin plasmabéttni þvagefnis og kreatínins) hjá rottum og makakíöpum sem er talin vera vegna blóðþrýstingslækkandi áhrifa irbesartans sem leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Að auki jók irbesartan vefjaauka/ofvöxt nærgauklafruma (juxtaglomerular cells). Talið er að þessar breytingar séu vegna lyfjafræðilegra áhrifa irbesartans og hafi litla klíniska þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum á karl- og kvenrottum. Dýrarrannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukna holmyndun í nýrnaskjóðum, þvagpípuþan eða húðbeðsþjúg) hjá rottufóstrum sem gengu til baka eftir fæðingu. Hjá kaninum varð fósturlát eða snemmkomin fósturvisnun (resorption) við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, að meðtöldu dauðsfalli. Engin vansköpunarvaldandi áhrif komu fram, hvorki hjá rottum né kaninum. Dýrarrannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazíð

Tvívæðar vísbendingar um eiturverkun á erfðafni eða krabbameinsvaldandi áhrif hafa komið fram í nokkrum rannsóknamódelum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Kroskarmellósanatríum
Laktósa mónóhýdrat
Magnesíumsterat
Kísilkvoða
Forgelatíneruð maísssterkja

Rautt og gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Öskjur með 14 töflum í PVC/PVDC/álþynnum.

Öskjur með 28 töflum í PVC/PVDC/álþynnum.

Öskjur með 56 töflum í PVC/PVDC/álþynnum.

Öskjur með 98 töflum í PVC/PVDC/álþynnum.

Öskjur með 56 x 1 töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/98/086/004-006

EU/1/98/086/008

EU/1/98/086/010

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. janúar 2004

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. október 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 38,5 mg af laktósa (sem laktósa einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ferskjulituð, kúpt, sporöskjulaga með upphleyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2875 greypt í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi.

Þessi samsetning með föstum skammti er ætluð fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur tekist að ná stjórn á blóðþrýstingi með irbesartani eða hýdróklórtíazíði einu sér (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

CoAprovel má taka einu sinni á sólarhring, með eða án fæðu.

Mælt er með að auka skammtinn smátt og smátt upp í hæfilegan skammt (dose titration) með hvoru efni fyrir sig (þ.e. irbesartani og hýdróklórtíazíði).

Eftir klínískt mat má íhuga að skipta úr einlyfjameðferð yfir í fasta samsetningu virkra efna:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum ef hýdróklórtíazíð eða 150 mg skammtur af irbesartani einu sér reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum ef 300 mg af irbesartani eða CoAprovel 150 mg/12,5 mg reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg má gefa sjúklingum ef CoAprovel 300 mg/12,5 mg reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.

Ekki er mælt með stærri skömmtum en 300 mg af irbesartani/25 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring.

Ef þurfa þykir má gefa annað blóðþrýstingslækkandi lyf samtímis CoAprovel (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er ráðlagt að gefa CoAprovel sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) vegna hýdróklórtíazið innihalds lyfsins. Lyf sem hindra enduruppsog í Henleslykkju (loop diuretica) eru ákjósanlegri handa þessum sjúklingum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ef kreatínín úthreinsun er ≥ 30 ml/mín. (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skert lifrastarfsemi

CoAprovel er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun tíaziða hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum CoAprovel hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum CoAprovel hjá öldruðum.

Börn

Ekki er mælt með notkun CoAprovel fyrir börn og unglinga vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða öðrum sulfónamíðafleiðum (hýdróklórtíazið er sulfónamíðafleiða),
- Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6),
- Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.),
- Óviðráðanlegur kalíumskortur í blóði, hækkað kalsíum í blóði (hypercalcaemia),
- Verulega skert lifrastarfsemi, gallskorpulífur (biliary cirrhosis) og gallteppa.
- Ekki má nota CoAprovel samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) < 60 ml/mín/1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lágur blóðþrýstingur - sjúklingar með skert blóðrúmmál: CoAprovel hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið tengt einkennabundnum lágþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting án þess að aðrir áhættuþættir fyrir lágþrýstingi væru til staðar. Gera má ráð fyrir að einkennabundinn lágþrýstingur geti komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öfluga þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en meðferð með CoAprovel er hafin.

Þrengsli í nýrnaslagæð - nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta verulegs blóðþrýstingsfalls og skertrar nýrnastarfsemi er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðaþrengsli eða þrengsli í nýrnaslagæð þegar um eitt starfhæft nýra er að ræða og sjúklingur er á meðferð með ACE-hemlum eða angiotensín-II blokkum. Þótt þetta hafi ekki verið staðfest við notkun CoAprovel má búast við svipuðum áhrifum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Þegar CoAprovel er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegri mælingu á gildum kalíums, kreatíníns- og þvagsýru í sermi. Engin reynsla er af notkun CoAprovel hjá sjúklingum sem nýverið hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

CoAprovel á ekki að nota handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3). Aukning köfnunarefnis í blóði tengd tíazið þvagræsilyfinu getur komið fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ef kreatínín úthreinsun er ≥ 30 ml/mín. Hins vegar skal gæta varúðar við gjöf þessarar föstu samsetningu virkra efna hjá sjúklingum með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. en < 60 ml/mín.).

Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu: Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE hemla, angiotensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiotensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE-hemla og angiotensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Skert lifrarstarfsemi: Varúðar skal gæta við notkun tíaziða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða stigversnandi lifrarsjúkdóm þar sem lítills háttar breyting á vökva- og elektrólýtajafnvægi geta valdið lifrardái. Engin klínísk reynsla er af notkun CoAprovel hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Ósæðar- og míturlokupregisli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy): Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokupregisli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Frumkomið aldósterónheilkenni: Lyf við of háum blóðþrýstingi sem verka með því að bæla renín-angiotensín kerfið verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með frumkomið aldósterónheilkenni. Því er notkun CoAprovel ekki ráðlögð.

Áhrif á efnaskipti og innkirtla: Meðferð með tíaziði getur skert sykurlöf. Dulin sykursýki getur komið í ljós við tíazið meðferð. Irbesartan gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaaðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Hækkun á kólesteróli og þríglyseríðum hefur verið tengd meðferð með tíazið þvagræsilyfjum; hins vegar hafa lítil eða engin áhrif sést af þeim 12,5 mg skammti sem CoAprovel inniheldur. Óhóflega mikið magn þvagsýru í blóði eða þvagsýrugigt getur komið fram hjá sumum sjúklingum á tíazið meðferð.

Elektrólýtaröskun: Þegar sjúklingar nota þvagræsilyf á að mæla elektrólýta í sermi með reglulegu millibili.

Tíazið og þar með talið hýdróklórtíazið, geta valdið vökva- eða elektrólýtaröskun (kalíumskorti í blóði, blóðnatríumlækkun og blóðlýtingu samfara lækkun á klóríði). Fyrirboðar um vökva- eða elektrólýtaröskun eru munnþurrkur, þorsti, þröttleysi, svefnhöfði, sljóleiki, eirðarleysi, vöðvaverkir eða sinadráttur, vöðvaslappleiki, lágþrýstingur, þvagþurrð, hraður hjartsláttur og meltingarópægindi eins og ógleði eða uppköst.

Þó að meðferð með tíazið þvagræsilyfjum geti valdið kalíumskorti í blóði getur samtímis meðferð með irbesartani dregið úr kalíumskorti af völdum þvagræsilyfja. Hætta á kalíumskorti í blóði er mest hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum með öflugum þvagræsingu, sjúklingum sem ekki fá nægilegt magn elektrólýta til inntöku og sjúklingum sem eru samtímis á meðferð með barksterum eða ACTH. Hins vegar getur orðið hækkun á kalíum í blóði vegna irbesartan innihalds í CoAprovel, einkum ef fyrir hendi er skert nýrnastarfsemi og/ eða hjartabilun og sykursýki. Mælt er með fullnægjandi eftirliti með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhóp. Gæta skal varúðar við samtímis notkun

kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar eða saltuppbótar sem inniheldur kalíum og CoAprovel (sjá kafla 4.5).

Ekki hefur verið sýnt fram á að irbesartan geti dregið úr eða komið í veg fyrir lækun á natríum í blóði af völdum þvagræsilyfja. Klóríðskortur er almennt lítill og þarfnast venjulega ekki meðferðar.

Tíazíð geta dregið úr útskilnaði kalsíums í þvagi og valdið lítils háttar og sveiflubundinni hækkun á kalsíum í sermi þótt þekkt truflun á kalsíumefnaskiptum sé ekki til staðar. Umtalsverð kalsíumhækkun í blóði getur bent til dulinnar ofstarfsemi kalkkirtils. Meðferð með tíazíðum skal því hætt áður en gerð eru próf á starfsemi kalkkirtla.

Tíazíð geta aukið útskilnað á magnesíum í þvagi sem getur leitt til magnesíumskorts í blóði.

Ofsabjúgur í görnum:

Tilkynnt hefur verið um ofsabjúg í görnum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með angíótensín II blokkum, þar með talið CoAprovel (sjá kafla 4.8). Þessir sjúklingar voru með kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang. Einkennin hurfu eftir að notkun angíótensín II blokka var hætt. Ef ofsabjúgur í görnum greinist skal hætta notkun CoAprovel og hefja viðeigandi eftirlit þar til einkennin eru að fullu horfin.

Lítíum: Ekki er mælt með samtímis meðferð með lítíum og CoAprovel (sjá kafla 4.5).

Lyfjapróf: Vegna hýdróklórtíazíð innihalds lyfsins geta niðurstöður úr lyfjaprófum orðið ranglega jákvæðar.

Almennt: Hjá sjúklingum þar sem æðapán (vascular tone) og nýrnastarfsemi er aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterón kerfisins (t.d. sjúklingar með verulega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með talin nýrnaslagæðarþrengsli), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengd bráðri blóðþrýstingslækkun, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur of mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepi eða heilablóðfalli.

Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði getur komið fram hjá sjúklingum með eða án sögu um ofnæmi eða astma, en er þó líklegra hjá sjúklingum með slíka sögu.

Tilkynnt hefur verið um að tíazíð þvagræsilyf hafi valdið versnun eða örvun rauðra úlfa (systemic lupus erythematosus).

Greint hefur verið frá tilfellum um ljósnæmisviðbrögð við gjöf tíazíð þvagræsilyfja (sjá kafla 4.8). Ef ljósnæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð stendur, er mælt með að hætta meðferð. Ef talið er nauðsynlegt að taka aftur upp meðferð, er mælt með verja útsett svæði fyrir sólinni eða tilbúinni UVA geislun.

Meðganga: Ekki skal hefja meðferð með angíótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Vökvasöfnun í æðu (choroidal effusion), bráð nærsýni og afleidd (secondary) bráð þrönghornsgláka: Lyf sem eru súlfónamíð eða súlfónamíðafleiður geta valdið sérkennilegum viðbrögðum (idiosyncratic reaction) sem geta leitt til vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) með sjónsviðsskerðingu, tímabundinnar nærsýni og bráðrar þrönghornsgláku. Þótt hýdróklórtíazíð sé súlfónamíð hefur enn sem komið er aðeins verið greint frá einangruðum tilvikum bráðrar þrönghornsgláku við notkun hýdróklórtíazíðs. Einkennin eru meðal annars skyndileg minnkuð sjónskerpa eða augnverkur og kemur yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda eða vikna frá upphafi meðferðar. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur valdið varanlegu sjónleysi. Fyrstu viðbrögð eru að hætta meðferðinni eins fljótt

og auðið er. Ef augnþrýstingur er óviðráðanlegur gæti þurft að íhuga tafarlausa lyfjameðferð eða skurðaðgerð. Áhættuþættir fyrir bráða þrönghornsgláku geta meðal annars verið saga um ofnæmi fyrir sulfónamíðum eða penicillini (sjá kafla 4.8).

Hjálparefni:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönum, hefur komið í ljós aukin hættu á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli [grunnfrumukrabbamein (basal cell carcinoma) og flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma)] við útsetningu fyrir stækkandi uppsöfnuðum skammti af hýdróklórtíasiði. Ljósæmisáhrif hýdróklórtíasiðs geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hýdróklórtíazið um hættuna á krabbameini, sem ekki er sortuæxli, og ráðleggja þeim að fylgjast með húðinni m.t.t. allra nýrra skemmda og tilkynna strax um allar grunsamlegar húðskemmdir. Ráðleggja skal sjúklingum um hugsanlegar fyrirbyggjandi aðgerðir svo sem að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og UV geislum og nota nægilega vörn þegar þeir eru í sólarljósi til að minnka hættuna á húðkrabbameini. Grunsamlegar húðskemmdir skal skoða strax, hugsanlega með sýnatöku og vefjagreiningu. Notkun hýdróklórtíaziðs getur einnig þurft að endurmeta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.8).

Bráð öndunarfæraeitrun (acute respiratory toxicity)

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um verulega, bráða öndunarfæraeitrun, þ.m.t. brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS) eftir töku hýdróklórtíaziðs. Lungnabjúgur kemur yfirleitt fram innan mínútna eða klukkustunda frá töku hýdróklórtíaziðs. Meðal upphaflegra einkenna eru mæði, hiti, versnandi lungnastarfsemi og lághrýstingur. Ef grunur er um brátt andnauðarheilkenni á að hætta notkun CoAprovel og veita viðeigandi meðferð. Ekki má gefa sjúklingum hýdróklórtíazið ef þeir hafa áður fengið brátt andnauðarheilkenni eftir töku hýdróklórtíaziðs.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Blóðþrýstingslækkandi áhrif CoAprovel geta aukist við samtímis notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja. Gjöf irbesartans og hýdróklórtíaziðs (skammtar að 300 mg af irbesartani/ 25 mg af hýdróklórtíaziði) hefur reynst áhættulaus samtímis notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja svo sem kalsíumgangaloka og beta-blokka. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf irbesartan meðferðar með eða án tíazið þvagræsilyfja nema blóðrúmmál sé leiðrétt áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Lítíum: Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur verið skýrt frá afturkræfri hækkun á lítíumþéttni í sermi og eiturverkunum. Fram til þessa hefur örsjaldan verið greint frá svipuðum áhrifum af irbesartani. Einnig dregur tíazið úr úthreinsun lítíums um nýru og hætta á eiturverkunum af lítíum getur því aukist við notkun CoAprovel. Þess vegna er ekki ráðlagt að nota lítíum og

CoAprovel saman (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgst sé vandlega með lítumgildum í sermi.

Lyf sem hafa áhrif á kalíum: Kalíumsparandi áhrif irbesartans draga úr kalíumtapi vegna hýdróklórtíazíð notkunar. Hins vegar mætti búast við að áhrif hýdróklórtíazíðs á kalíum í sermi væru aukin vegna áhrifa annarra lyfja sem tengjast kalíumtapi og lækkun kalíums í blóði (t.d. annarra þvagræsilyfja sem auka útskilnað kalíums, hægðalyfja, amfóterisíns, karbenoxólóns, penicillín-G natríumsalts). Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem bæla renín-angiótensín kerfið, má hins vegar búast við að samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem hækkað geta kalíumgildi í sermi (t.d. heparín natríums) geti valdið hækkun á kalíumpéttni í sermi. Hafa skal fullnægjandi eftirlit með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.4).

Lyf sem röskun á kalíum í sermi hefur áhrif á: Ráðlagt er að mæla kalíum í sermi reglulega þegar CoAprovel er notað samtímis lyfjum sem kalíumröskun í sermi hefur áhrif á (t.d. dígtalisglýkósíðum og lyfjum við hjartsláttaróreglu).

Bólguþeyðandi gigtarlyf: Þegar angiótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólguþeyðandi gigtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalísýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólguþeyðandi gigtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiótensín-II blokka og bólguþeyðandi gigtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á.m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvajafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók C_{max} 1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlagða skammta sykursýkismeðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir við irbesartan: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíazíðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rifampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir við hýdróklórtíazíð: Eftirtalin lyf geta milliverkað við tíazíð þvagræsilyf séu þau notuð samtímis:

Alkóhól: aukin hætta á stöðubundnum lágþrýstingi getur komið fram;

Sykursýkilyf (til inntöku eða insúlín): Hugsanlega þarf að breyta skömmtum sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4);

Kólestýramín og kólestipól resín: Frásog hýdróklórtíazíðs skerðist við samtímis gjöf jónaskipta-resína. CoAprovel á að taka að minnsta kosti einni klukkustund á undan eða fjórum klukkustundum á eftir þessum lyfjum;

Barksterar, ACTH: Elektrólýtatap, sérstaklega blóðkalíumskortur, getur aukist;

Dígtalisglýkósíðar: Kalíumskortur í blóði vegna tíazíðs eða magnesíumskortur geta komið af stað hjartsláttaróreglu af völdum dígtalisnotkunar (sjá kafla 4.4);

Bólgueryðandi gigtarlyf (NSAID): Samtímis notkun bólgueryðandi gigtarlyfja getur dregið úr þvagræsandi áhrifum, útskilnaði natríums í þvagi og blóðþrýstingslækkandi verkun tíazið þvagræsilyfja hjá sumum sjúklingum;

Aminur sem hafa áhrif á blóðþrýsting ((pressor amines) t.d. noradrenalin): Áhrif þrýstingsamína geta minnkað en þó ekki í þeim mæli að það útiloki notkun þeirra;

Vöðvaslakandi lyf sem ekki eru afskautandi (t.d. tubókúrarín): verkun vöðvaslakandi lyfja sem ekki eru afskautandi getur aukist við samtímis notkun hýdróklórtíaziðs;

Þvagsýrugigtarlyf: Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum þvagsýrugigtarlyfja þar sem hýdróklórtíazið getur hækkað sermipéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að hækka skammta próbenesíðs eða súlfínprázóns. Samtímis notkun tíazið þvagræsilyfja getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allópúrinóli;

Kalsíumsölt: Tíazið þvagræsilyf geta aukið kalsíumpéttni í sermi vegna minni útskilnaðar. Þurfi að gefa kalsíumuppbót eða kalsíumsparandi lyf (t.d. D-vítamín meðferð) skal fylgjast með kalsíumpéttni í sermi og breyta kalsíumskömmtum í samræmi við niðurstöður;

Carbamazepín: Samtímis notkun carbamazepíns og hýdróklórtíaziðs hefur verið tengd hættu á einkennum blóðnatríumlækkunar. Fylgjast á með blóðsöltum við þessa samtímis notkun. Ef þess er kostur á að nota þvagræsilyf úr öðrum lyfjaflokki.

Aðrar milliverkanir: Tíazið geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif beta-blokka og diazóxíðs. Andkólnivirk lyf (t.d. atrópín, beperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af tíaziðgerð með því að draga úr maga- og garnahreyfingum og seinka magatæmingu. Tíazið geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadíns. Tíazið geta dregið úr nýrnaútskilnaði krabbameinslyfja (t.d. cýklófosfamíðs og metótrexats) og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Angiótensín II blokkar

Ekki er mælt með notkun angiótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín-II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angiótensín-II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angiótensín-II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á föstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angiótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angiótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Hýdróklórtíazið

Takmörkuð reynsla er af notkun hýdróklórtíaziðs á meðgöngu, sérstaklega á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi. Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Samkvæmt verkunarmáta hýdróklórtíaziðs getur notkun lyfsins á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu dregið úr blóðflæði milli fylgju og fósturs og valdið áhrifum eins og gulu, truflun á blóðsaltajafnvægi og blóðflagnafæð.

Hýdróklórtíazið á ekki að nota við meðgöngubjúg, meðgönguháþrýstingi eða yfirvofandi fæðingarkrampa vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og blóðflæðis um fylgju, án gagnlegra áhrifa á framgang sjúkdómsins.

Hýdróklórtíazið á ekki að nota á meðgöngu við háþrýstingi af óþekktri orsök nema í sjaldgæfum tilvikum þegar önnur meðferð er ekki möguleg.

Þar sem CoAprovel inniheldur hýdróklórtíazið er ekki mælt með notkun þess á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Skipta ætti yfir í aðra samsvarandi meðferð tímanlega fyrir ráðgerða þungun.

Brjóstagjöf

Angiótensín II blokkar

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun CoAprovel meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun CoAprovel hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi notkunar meðan á brjóstagjöf stendur, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Hýdróklórtíazið

Hýdróklórtíazið skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Tíazið í háum skömmtum sem veldur mikilli þvagræsingu geta hindrað mjólkurframleiðslu. Ekki er mælt með notkun CoAprovel meðan á brjóstagjöf stendur. Ef CoAprovel er notað meðan á brjóstagjöf stendur eiga skammtar að vera eins litlir og mögulegt er.

Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmtum sem eru allt að skömmtum sem framkalla fyrstu merki um eiturverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðað við lyfhrif CoAprovel er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að í meðferð á of háum blóðþrýstingi verður stundum vart við sundl og þreytu.

4.8 Aukaverkanir

Samsetning með irbesartani/hýdróklórtíaziði

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem 898 sjúklingar með háþrýsting fengu ýmsa skammta af irbesartan/hýdróklórtíaziði (frá 37,5 mg/6,25 mg að 300 mg/25 mg) fundu 29,5% fyrir aukaverkunum. Algengustu aukaverkanirnar sem skýrt var frá voru sundl (5,6%), þreyta (4,9%),

ógleði/uppköst (1,8%) og óeðlileg þvaglát (1,4%). Auk þess var algengt að kæmi fram hækkun á blóðnitur (2,3%), kreatín kínasa (1,7%) og kreatíníni (1,1%) í þessari rannsókn.

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins og sem komu fram í samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

Tíðni aukaverkana sem taldar eru upp hér fyrir neðan er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir í samanburðarrannsóknum og aukaverkanir tilkynntar eftir markaðssetningu		
<i>Rannsóknaniðurstöður:</i>	Algengar:	aukning blóðniturs (BUN), kreatíníni og kreatínkínasa
	Sjaldgæfar:	lækkun á kalíum og natríum í sermi
<i>Hjarta:</i>	Sjaldgæfar:	yfirlið, lághrýstingur, hraður hjartsláttur, bjúgur
<i>Taugakerfi:</i>	Algengar:	sundl
	Sjaldgæfar:	réttstöðusundl
	Tíðni ekki þekkt:	höfuðverkur
<i>Eyru og völundarhús:</i>	Tíðni ekki þekkt:	suð fyrir eyrum
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:</i>	Tíðni ekki þekkt:	hósti
<i>Meltingarfæri:</i>	Algengar:	ógleði/uppköst
	Sjaldgæfar:	niðurgangur
	Tíðni ekki þekkt:	meltingartruflun, bragðtruflun
<i>Nýru og þvagfæri:</i>	Algengar:	óeðlileg þvaglát
	Tíðni ekki þekkt:	skert nýrnastarfsemi, þar með talin einstök tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>	Sjaldgæfar:	bjúgur á útlimum
	Tíðni ekki þekkt:	liðverkir, vöðvaverkir
<i>Efnaskipti og næring:</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðkalíumhækkun
<i>Æðar:</i>	Sjaldgæfar:	andlitsroði
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	Algengar:	þreyta
<i>Önæmiskerfi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	ofnæmistilvik svo sem ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði
<i>Lifur og gall:</i>	Sjaldgæfar:	gula
	Tíðni ekki þekkt:	lifrabólga, óeðlileg lifrastarfsemi
<i>Æxlunarfæri og brjóst:</i>	Sjaldgæfar:	kynlífsvandamál, breytingar á kynhvöt

Viðbótarupplýsingar vegna hvors innihaldsefnis fyrir sig: Auk þeirra aukaverkana sem taldar eru upp hér að framan fyrir samsetta lyfið hefur verið greint frá öðrum aukaverkunum vegna annars hvors innihaldsefnanna og geta þær hugsanlega einnig verið aukaverkanir CoAprovel. Í töflu 2 og 3 eru aukaverkanir taldar upp sem greint hefur verið frá vegna einstakra innihaldsefna CoAprovel.

Tafla 2: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun irbesartans eins sér		
<i>Blóð og eitlar:</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðleysi, blóðflagnafæð
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	Sjaldgæfar:	brjóstverkur
<i>Önæmiskerfi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	bráðafnæmisviðbrögð þ.á m. bráðafnæmislost
<i>Efnaskipti og næring:</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðsykurslækkun
<i>Meltingarfæri:</i>	Mjög sjaldgæfar:	ofsabjúgur í görnum

Tafla 3: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun hýdróklórótíaziðs eins sér		
<i>Rannsóknaniðurstöður:</i>	Tíðni ekki þekkt:	truflun á saltajafnvægi (þ.m.t. lækkun á kalíum í blóði og lækkun á natríum í blóði, sjá kafla 4.4), þvagsýrudreyri, sykursmiga, blóðsykurshækkun, hækkun á kólesteróli og þrigglýseríðum
<i>Hjarta:</i>	Tíðni ekki þekkt:	hjartsláttartruflanir
<i>Blóð og eitlar:</i>	Tíðni ekki þekkt:	vanmyndunarblóðleysi, beinmergsbæling, hlutleysiskyrningafæð / kyrningafæð, rauðalosblóðleysi, hvítkornafæð, blóðflagnafæð
<i>Taugakerfi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	svimi, náladofi, vægur svimi, eirðarleysi
<i>Augu:</i>	Tíðni ekki þekkt:	tímabundin þokusýn, gulsýni, bráð nærsýni og afleidd (secondary) bráð þrönghornsgláka, vökvæðun í æðu
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti:</i>	Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	brátt andnauðarheilkenni (ARDS) (sjá kafla 4.4) andnauð (þ.m.t. lungnabólga (pneumonitis) og lungnabjúgur)
<i>Meltingarferi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	brísbólga, lystarleysi, niðurgangur, hægðatregða, magaerting, munnvatnskirtlabólga, minnkuð matarlyst
<i>Nýru og þvagsferi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	millivefsbólga í nýrum, vanstarfsemi nýrna
<i>Húð og undirhúð:</i>	Tíðni ekki þekkt:	bráðaofnæmi, drep í húðþekju, æðabólga með drep (æðabólga, æðabólga í húð), húðviðbrögð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning rauðra úlfa, ljósnæmi, útbrot, ofsakláði
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>	Tíðni ekki þekkt:	þröttleysi, vöðvakrampar
<i>Æðar:</i>	Tíðni ekki þekkt:	stöðubundinn lágþrýstingur
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	Tíðni ekki þekkt:	sótthiti
<i>Lifur og gall:</i>	Tíðni ekki þekkt:	gula (intrahepatic cholestatic jaundice)
<i>Geðræn vandamál:</i>	Tíðni ekki þekkt:	þunglyndi, svefntruflanir
<i>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)</i>	Tíðni ekki þekkt:	húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein)

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirbyggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hýdróklórótíaziðs og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

Skammtaháðar aukaverkanir hýdróklórótíaziðs (einkum truflanir á saltbúskap) geta aukist þegar verið er að stilla skammt hýdróklórótíaziðs.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirleggjandi um meðferð CoAprovel ofskömmtnunar. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkennameðferð. Meðferð er háð tímanum sem liðinn er frá því lyfið var tekið og hve einkennin eru alvarleg. Mælt er með því að gefa uppsölulyf og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð gegn ofskömmtnun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Gera skal tíðar mælingar á elektrólýtum og kreatíníni í sermi. Lækki blóðþrýstingur skal láta sjúkling liggja á bakinu og gefa salt- og vökvauppbót strax.

Líklegustu einkenni irbesartan ofskömmtnunar eru talin vera lágþrýstingur og hraður hjartsláttur; hægsláttur getur einnig komið fram.

Ofskömmtnun hýdróklórtíazíðs er tengd elektrólýtatapi (kalíum-, klóríð- og natríumskortur í blóði) og vökvaskorti vegna of mikillar þvagræsingar. Algengasta vísbending og einkenni um ofskömmtnun eru ógleði og svefnhöfði. Kalíumskortur í blóði getur valdið sinadrætti og/eða aukið hjartsláttartruflanir tengdar samtímis notkun dígitalisglýkósíða eða sumra lyfja sem notuð eru við hjartsláttartruflunum.

Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun. Ekki er vitað að hve miklu leyti hýdróklórtíazíð skilst út með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: angíótensín-II blokkar í blöndum með þvagræsilyfjum
ATC-flokkur: C09DA04.

Verkunarháttur

CoAprovel inniheldur blöndu af angíótensín-II blokka, irbesartani, og tíazíð þvagræsilyfi, hýdróklórtíazíði. Blanda þessara efna hefur samverkandi blóðþrýstingslækkandi áhrif og lækkar blóðþrýsting meira en þegar annað hvort efnið er notað eitt sér.

Irbesartan er öflugur, sértækur angíótensín-II (gerð AT₁) blokki, virkur eftir inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angíótensíns-II sem tengist AT₁ viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angíótensíns-II. Sértæk blokkun angíótensíns-II (AT₁) viðtaka leiðir til aukinnar plasmabéttni reníns og angíótensíns-II og lækkunar á plasmabéttni aldósteróns. Kalíumbéttni í sermi breytist óverulega við töku irbesartans eins sér í ráðlögðum skömmtnum hjá sjúklingum sem ekki eru í hættu að fá elektrólýta-röskun (sjá kafla 4.4 og 4.5). Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af sér angíótensín-II og brýtur einnig bradykínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

Hýdróklórtíazíð er tíazíð þvagræsilyf. Blóðþrýstingslækkandi verkun tíazíð þvagræsilyfja er ekki að fullu þekkt. Tíazíð hafa áhrif á endurupptöku elektrólýta í nýrnapiplum og auka þannig með beinum hætti útskilnað natríums og klóríðs um það bil jafn mikið. Vegna þvagræsandi áhrifa hýdróklórtíazíðs minnkar plasmarúmmál, plasmavirkni reníns og aldósterónseyting eykst en við það eykst kalíum í þvagi og bikarónat og kalíum í sermi minnkar. Líklegt er að við samtímis gjöf irbesartans sem bælir renín-angíótensín-aldósterón kerfið sé komið í veg fyrir kalíumtap sem verður fyrir áhrif þessara þvagræsilyfja. Þvagræsandi áhrif hýdróklórtíazíðs hefjast innan 2 klst. og hámarksverkun næst eftir um 4 klst. en verkun varir í um 6-12 klst.

Við blöndu hýdróklórtíazíðs og irbesartans í meðferðarskömmtnum leggjast skammtaháð blóðþrýstingslækkandi áhrif hvors um sig saman. Ef 12,5 mg af hýdróklórtíazíði er bætt við 300 mg skammt af irbesartani einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum, þegar ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi með 300 mg skammti af irbesartani einu sér, verður frekari lækkun á þanbilsþrýstingi við lágmarksáhrif lyfsins ((trough) (24 klst. eftir gjöf)) og nemur hún 6,1 mm Hg, leiðrétt m.t.t.

lyfleysu. Heildaráhrif sem fengust af blöndu 300 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði var lækkun slagbils-/þanbilsþrýstings um allt að 13,6/11,5 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar (7 af 22 sjúklingum) benda til þess að sjúklingar sem ekki næst að meðhöndla með 300 mg/12,5 mg lyfjasamsetningunni svari hugsanlega meðferð þegar skammtur er aukinn í 300 mg/25 mg. Hjá þessum sjúklingum komu fram stigvaxandi blóðþrýstingslækkandi áhrif fyrir bæði slagbilsþrýsting og þanbilsþrýsting (13,3 og 8,3 mm Hg hvort um sig talið í sömu röð).

Við gjöf 150 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með vægan eða miðlungi mikinn háþrýsting varð lækkun á slagbils-/þanbilsþrýstingi við lágmarksáhrif lyfsins (24 klst. eftir gjöf) sem nam að meðaltali 12,9/6,9 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu. Hámarksáhrif náðust eftir 3-6 klst. Þegar mældur var blóðþrýstingur hjá sjúklingum með fótavist eftir töku 150 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring var blóðþrýstingslækkun stöðug yfir 24 klst. tímabil og lækkaði slagbils-/þanbilsþrýstingur að meðaltali um 15,8/10,0 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu. Þegar mældur var blóðþrýstingur hjá sjúklingum með fótavist eftir gjöf 150 mg/12,5 mg skammts af CoAprovel var munur á lágmarksáhrifum að hámarksáhrifum 100%. Hlutfall lágmarksáhrifa/hámarksáhrifa (trough to peak) var 68% eftir gjöf CoAprovel 150 mg/12,5 mg þegar blóðþrýstingur var mældur með manséttumæli hjá sjúklingum við komu á læknaðstofu, en 76% eftir gjöf CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Þessi áhrif á 24 klst. tímabili héldust án mikillar lækkunar blóðþrýstings við hámarksáhrif og eru í samræmi við örugga og virka blóðþrýstinglækkun á tímabili milli skammta sem gefnir eru einu sinni á sólarhring.

Hjá þeim sjúklingum þar sem meðferð með 25 mg skammti af hýdróklórtíazíði einu sér hefur ekki reynst nægjanleg til að ná viðunandi stjórn blóðþrýstingi hefur slagbils-/þanbilsþrýstingur lækkað enn frekar um 11,1/7,2 mm Hg að meðaltali, leiðrétt m.t.t. lyfleysu, þegar irbesartan er bætt við meðferð.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans í samsetningu með hýdróklórtíazíði koma í ljós strax eftir fyrsta skammtinn og eru orðin greinileg innan 1-2 vikna, en hámarksáhrif nást eftir 6-8 vikur. Í langtíma eftirfylgnirannsóknnum hafa áhrif irbesartans/hýdróklórtíazíðs haldist í meira en ár. Þótt það hafi ekki verið rannsakað sérstaklega varðandi CoAprovel, hefur háþrýstingur hvorki komið fram aftur við notkun irbesartans né hýdróklórtíazíðs.

Áhrif samsetningu irbesartans og hýdróklórtíazíðs á sjúkdómsástand og dauðsföll hafa ekki verið könnuð. Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að langtímameðferð með hýdróklórtíazíði dregur úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum vegna þeirra.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun CoAprovel. Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, svara háþrýstingssjúklingar af svörtum kynstofni greinilega mun verr irbesartan einlyfjameðferð. Þegar irbesartan er gefið samtímis lágum skömmtum af hýdróklórtíazíði (t.d. 12,5 mg á sólarhring) eru blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá sjúklingum af svörtum kynstofni svipuð og hjá sjúklingum af hvítum kynstofni.

Verkun og öryggi

Virgni og öryggi CoAprovel sem upphafsmeðferð við verulegum háþrýstingi (skilgreint sem sitjandi þanbilsþrýstingur ≥ 110 mmHg) voru metin í 8 vikna fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með virku lyfi hjá samhliða hópum. Alls var 697 sjúklingum slembiraðað í tvo hópa, í hlutföllunum 2, sem fengu annaðhvort irbesartan/hýdróklórtíazíð 150 mg/12,5 mg eða irbesartan 150 mg og var skammturinn aukinn kerfisbundið (systematically force-titrated) (áður en að svörun við lægri skammtinum hafði verið metin) eftir eina viku í irbesartan/hýdróklórtíazíð 300 mg/25 mg eða irbesartan 300 mg í sömu röð.

Karlmenn voru 58% af þýðinu í rannsókninni. Meðalaldur sjúklinga var 52,5 ár, 13% voru ≥ 65 ára og einungis 2% voru ≥ 75 ára. Tólf prósent (12%) sjúklinga voru með sykursýki, 34% voru með óhóflega blóðfituhækkun og algengasti hjarta- og æðakvillinn var stöðug hjartaöng hjá 3,5% sjúklinga.

Helsta markmið þessarar rannsóknar var að bera saman hlutfall sjúklinga þar sem náðst hafði stjórn á sitjandi þanbilsþrýstingi (sitjandi þanbilsþrýstingur < 90 mmHg) á 5. viku meðferðar. Hjá fjórtíu og sjö prósent (47,2%) sjúklinga sem fengu samsettu lyfjablönduna var lægsta gildi sitjandi þanbilsþrýstings < 90 mmHg borið saman við 33,2% sjúklinga á irbesartan einlyfjameðferð ($p = 0,0005$). Við upphaf rannsóknarinnar mældist blóðþrýstingur að meðaltali 172/113 mmHg í hvorum hóp fyrir sig og lækkun á sitjandi slagbils-/sitjandi þanbilsþrýstingi eftir fimm vikur var 30,8/24,0 mmHg hjá irbesartan/hýdróklórtíazið hópnum og 21,1/19,3 mmHg hjá irbesartan hópnum ($p < 0,0001$).

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu samsettu lyfjablönduna voru svipaðar og hjá þeim sem fengu einlyfjameðferð hvað varðar gerð og tíðni. Meðan á 8 vikna meðferðinni stóð, var ekki greint frá neinum tilfellum af yfirliði hjá hvorum hópnum. Í hópnum sem fékk samsettu lyfjablönduna voru 0,6% með lágþrýsting og 2,8% sjúklinga með sundl sem aukaverkun, fyrir hópinn sem fékk einlyfjameðferð voru tölurnar 0% og 3,1% í sömu röð.

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE hemli og angiótensín II viðtakablokka rannsökuð. ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE hemla og angiótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE hemli eða angiótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli:

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hýdróklórtíaziðs og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli. Ein rannsókn tók til hóps sem náði yfir 71.533 tilvik um grunnfrumukrabbamein og 8.629 flöguþekjukrabbamein parað við 1.430.833 og 172.462 einstaklinga í viðmiðunarþýði, talið í sömu röð. Mikil notkun hýdróklórtíaziðs (≥ 50.000 mg uppsafnað) tengdist leiðréttu líkindahlutfalli (adjusted odds ratio (OR)) sem var 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumukrabbamein og 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skýr skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt sáust fyrir bæði grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hýdróklórtíaziði: 633 tilvik um varakrabbamein parað við 63.067 einstaklinga í viðmiðunarþýði, þar sem notað var áhættumiðað úrtak (risk-set sampling strategy). Sýnt var fram á skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt með leiðréttu líkindahlutfalli OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sem jókst upp í OR 3,9 (3,0-4,9) við mikla notkun (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta uppsafnaðan skammt (~ 100.000 mg) (sjá einnig kafla 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs og irbesartans hefur ekki áhrif á lyfjahvörf hvors lyfs fyrir sig.

Frásög

Irbesartan og hýdróklórtíazið verka við inntöku og umbrot er ekki nauðsynlegt fyrir virkni þeirra. Eftir inntöku CoAprovel er heildaraðgengi irbesartans 60-80% en 50-80% fyrir hýdróklórtíazið. Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi CoAprovel. Hámarksplasmaþéttni næst 1,5-2 klst. eftir inntöku irbesartans og 1-2,5 klst. eftir inntöku hýdróklórtíaziðs.

Dreifing

Binding irbesartans við plasmaprótein er um 96% og smávægileg binding er við blóðkorn. Dreifingarrúmmál irbesartans er 53-93 lítrar. Hýdróklórtíazið er 68% próteinbundið í plasma og sýnilegt dreifingarrúmmál þess 0,83-1,14 l/kg.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg eykst frásög eftir inntöku hlutfallslega minna; skýring á þessu er ekki þekkt. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3,0-3,5 ml/mín. Loka helmingunartími fyrir brotthvarf irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi á plasmaþéttni næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmaþéttni irbesartans hjá konum með háan blóðþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og C_{max} fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum (≥ 65 ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist lokahelmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum. Meðal helmingunartími hýdróklórtíaziðs í plasma er talinn vera 5-15 klst.

Umbrot

Eftir inntöku ^{14}C -irbesartans eða gjöf í bláæð, má rekja 80-85% af geislaomerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúróníð samtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.þ.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að oxun irbesartans sé fyrst og fremst með cytókrom P450-ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

Brotthvarf

Brotthvarf irbesartans og umbrotsefna þess er bæði með galli og um nýru. Eftir annaðhvort inntöku á ^{14}C -irbesartani eða gjöf í bláæð, kemur um 20% af geislaomerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi. Hýdróklórtíazið umbrotnar ekki en skilst fljótt út um nýru. Að minnsta kosti 61% af innteknum skammti skilst út á óbreyttu formi innan 24 klst. Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju en ekki yfir blóð-heila þröskuldinn og það skilst út í brjóstamjólk.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun, breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun. Hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 20 ml/mín. lengist brotthvarfshelmingunartími fyrir hýdróklórtíazið í 21 klst.

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulifur breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Irbesartan/hýdróklórtíazíð

Niðurstöður rannsókna á rottum og makakíöpum sem stóðu í allt að 6 mánuði sýndu að gjöf samsetningarinnar hvorki jók einhver af áður tilkynntum eituráhrifum hvors virka efnisins fyrir sig né leiddi til nýrra eituráhrifa. Að auki komu ekki fram nein eiturefnafræðileg samverkandi áhrif.

Engin merki um stökkbreytingar eða litningagalla komu fram við samtímis gjöf irbesartans/hýdróklórtíazíðs. Möguleg krabbameinsvaldandi áhrif við samtímis gjöf irbesartans og hýdróklórtíazíðs hafa ekki verið könnuð í dýrarannsóknum.

Áhrif irbesartan/hýdróklórtíazíð samsetningarinnar á frjósemi hafa ekki verið metin í dýrarannsóknum. Engin vansköpunarvaldandi áhrif komu fram hjá rottum sem fengu samsetningu irbesartans og hýdróklórtíazíðs í skömmum sem ollu eiturverkunum hjá móðurdýri.

Irbesartan

Háir skammtar af irbesartani ollu lækkun á gildum rauðra blóðkorna í forklínískum rannsóknum á öryggi. Við mjög háa skammta jókst hrörnun í nýrum (svo sem millivefsbólga nýra, pípluþan, píplulútsækni (basophilic tubules), aukin plasmabéttni þvagefnis og kreatínins) hjá rottum og makakíöpum sem er talin vera vegna blóðþrýstingslækkandi áhrifa irbesartans sem leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Að auki jók irbesartan vefjaauka/ofvöxt nærgauklafruma (juxtaglomerular cells). Talið er að þessar breytingar séu vegna lyfjafræðilegra áhrifa irbesartans og hafi litla klínísku þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum á karl- og kvenrottum. Dýrarannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukna holmyndun í nýrnaskjóðum, þvagpípuþan eða húðbeðsbjúg) hjá rottufóstrum sem gengu til baka eftir fæðingu. Hjá kaninum varð fösturlát eða snemmkomin fösturvisnun (resorption) við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, að meðtöldu dauðsfalli. Engin vansköpunarvaldandi áhrif komu fram, hvorki hjá rottum né kaninum. Dýrarannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazíð

Tvíræðar vísbendingar um eiturverkun á erfðaeefni eða krabbameinsvaldandi áhrif hafa komið fram í nokkrum rannsóknamódelum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:
Laktósa mónóhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Kroskarmellósanatríum
Hýprómellósi
Sílikon tvíoxíð
Magnesíumsterat

Filmuhúð:
Laktósa mónóhýdrat
Hýprómellósa
Títantvíoxíð
Macrogol 3000
Rautt og gult járnóxið
Carnauba vax

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 56 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 90 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 98 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 56 x 1 filmuhúðaðri töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. janúar 2004

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. október 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 89,5 mg af laktósa (sem laktósa einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ferskjulituð, kúpt, sporöskjulaga með upphleyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2876 greytt í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi.

Þessi samsetning með föstum skammti er ætluð fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur tekist að ná stjórn á blóðþrýstingi með irbesartani eða hýdróklórtíazíði einu sér (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

CoAprovel má taka einu sinni á sólarhring, með eða án fæðu.

Mælt er með að auka skammtinn smátt og smátt upp í hæfilegan skammt (dose titration) með hvoru efni fyrir sig (þ.e. irbesartani og hýdróklórtíazíði).

Eftir klínískt mat má íhuga að skipta úr einlyfjameðferð yfir í fasta samsetningu virkra efna:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum ef hýdróklórtíazíð eða 150 mg skammtur af irbesartani einu sér reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum ef 300 mg af irbesartani eða CoAprovel 150 mg/12,5 mg reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg má gefa sjúklingum ef CoAprovel 300 mg/12,5 mg reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.

Ekki er mælt með stærri skömmtum en 300 mg af irbesartani/25 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring.

Ef þurfa þykir má gefa annað blóðþrýstingslækkandi lyf samtímis CoAprovel (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er ráðlagt að gefa CoAprovel sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) vegna hýdróklórtíðazið innihalds lyfsins. Lyf sem hindra enduruppsog í Henleslykkju (loop diuretica) eru ákjósanlegri handa þessum sjúklingum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ef kreatínín úthreinsun er ≥ 30 ml/mín. (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

CoAprovel er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun tíaziða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum CoAprovel hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum CoAprovel hjá öldruðum.

Börn

Ekki er mælt með notkun CoAprovel fyrir börn og unglinga vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða öðrum sulfónamíðafleiðum (hýdróklórtíazið er sulfónamíðafleiða),
- Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6),
- Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.),
- Óviðráðanlegur kalíumskortur í blóði, hækkað kalsíum í blóði (hypercalcaemia),
- Verulega skert lifrarstarfsemi, gallskorpulífur (biliary cirrhosis) og gallteppa.
- Ekki má nota CoAprovel samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) < 60 ml/mín/1,73 m²) (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lágur blóðþrýstingur - sjúklingar með skert blóðrúmmál: CoAprovel hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið tengt einkennabundnum lágþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting án þess að aðrir áhættuþættir fyrir lágþrýstingi væru til staðar. Gera má ráð fyrir að einkennabundinn lágþrýstingur geti komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öfluga þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en meðferð með CoAprovel er hafin.

Þrengsli í nýrnaslagæð - nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta verulegs blóðþrýstingsfalls og skertrar nýrnastarfsemi er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðaþrengsli eða þrengsli í nýrnaslagæð þegar um eitt starfhæft nýra er að ræða og sjúklingur er á meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum. Þótt þetta hafi ekki verið staðfest við notkun CoAprovel má búast við svipuðum áhrifum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Þegar CoAprovel er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegri mælingu á gildum kalíums, kreatíníns- og þvagsýru í sermi. Engin reynsla er af notkun CoAprovel hjá sjúklingum sem nýverið hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

CoAprovel á ekki að nota handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3). Aukning köfnunarefnis í blóði tengd tíazið þvagræsilyfinu getur komið fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ef kreatínín úthreinsun er ≥ 30 ml/mín. Hins vegar skal gæta varúðar við gjöf þessarar föstu samsetningu virkra efna hjá sjúklingum með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. en < 60 ml/mín.).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu: Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Skert lifrarstarfsemi: Varúðar skal gæta við notkun tíaziða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða stigversnandi lifrarsjúkdóm þar sem lítills háttar breyting á vökva- og elektrólýtajafnvægi geta valdið lifrardái. Engin klínísk reynsla er af notkun CoAprovel hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Ósæðar- og míturlokuprengsli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy): Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuprengsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Frumkomið aldósterónheilkenni: Lyf við of háum blóðþrýstingi sem verka með því að bæla renín-angiótensín kerfið verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með frumkomið aldósterónheilkenni. Því er notkun CoAprovel ekki ráðlögð.

Áhrif á efnaskipti og innkirtla: Meðferð með tíaziði getur skert sykurlösl. Dulin sykursýki getur komið í ljós við tíazið meðferð. Irbesartan gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaaðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Hækkun á kólesteróli og þríglýseríðum hefur verið tengd meðferð með tíazið þvagræsilyfjum; hins vegar hafa lítil eða engin áhrif sést af þeim 12,5 mg skammti sem CoAprovel inniheldur.

Óhóflega mikið magn þvagsýru í blóði eða þvagsýrugigt getur komið fram hjá sumum sjúklingum á tíazið meðferð.

Elektrólýtaröskun: Þegar sjúklingar nota þvagræsilyf á að mæla elektrólýta í sermi með reglulegu millibili.

Tíazið og þar með talið hýdróklórtíazið, geta valdið vökva- eða elektrólýtaröskun (kalíumskorti í blóði, blóðnatríumlækkun og blóðlýtingu samfara lækkun á klóríði). Fyrirboðar um vökva- eða elektrólýtaröskun eru munþurrkur, þorsti, þróttleysi, svefnhöfði, sljóleiki, eirðarleysi, vöðvaverkir eða sinadráttur, vöðvaslappleiki, lágþrýstingur, þvagþurrð, hraður hjartsláttur og meltingarópægindi eins og ógleði eða uppköst.

Þó að meðferð með tíazið þvagræsilyfjum geti valdið kalíumskorti í blóði getur samtímis meðferð með irbesartani dregið úr kalíumskorti af völdum þvagræsilyfja. Hætta á kalíumskorti í blóði er mest hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum með öfluga þvagræsingu, sjúklingum sem ekki fá nægilegt magn elektrólýta til inntöku og sjúklingum sem eru samtímis á meðferð með barksterum eða ACTH. Hins vegar getur orðið hækkun á kalíum í blóði vegna irbesartan innihalds í CoAprovel, einkum ef fyrir hendi er skert nýrnastarfsemi og/ eða hjartabilun og sykursýki. Mælt er með fullnægjandi eftirliti með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhóp. Gæta skal varúðar við samtímis notkun

kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar eða saltuppbótar sem inniheldur kalíum og CoAprovel (sjá kafla 4.5).

Ekki hefur verið sýnt fram á að irbesartan geti dregið úr eða komið í veg fyrir lækun á natríum í blóði af völdum þvagræsilyfja. Klóríðskortur er almennt lítill og þarfnast venjulega ekki meðferðar.

Tíazíð geta dregið úr útskilnaði kalsíums í þvagi og valdið lítils háttar og sveiflubundinni hækkun á kalsíum í sermi þótt þekkt truflun á kalsíumefnaskiptum sé ekki til staðar. Umtalsverð kalsíumhækkun í blóði getur bent til dulinnar ofstarfsemi kalkkirtils. Meðferð með tíazíðum skal því hætt áður en gerð eru próf á starfsemi kalkkirtla.

Tíazíð geta aukið útskilnað á magnesíum í þvagi sem getur leitt til magnesíumskorts í blóði.

Ofsabjúgur í görnum:

Tilkynnt hefur verið um ofsabjúg í görnum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með angíótensín II blokkum, þar með talið CoAprovel (sjá kafla 4.8). Þessir sjúklingar voru með kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang. Einkennin hurfu eftir að notkun angíótensín II blokka var hætt. Ef ofsabjúgur í görnum greinist skal hætta notkun CoAprovel og hefja viðeigandi eftirlit þar til einkennin eru að fullu horfin.

Lítíum: Ekki er mælt með samtímis meðferð með lítíum og CoAprovel (sjá kafla 4.5).

Lyfjapróf: Vegna hýdróklórtíazíð innihalds lyfsins geta niðurstöður úr lyfjaprófum orðið ranglega jákvæðar.

Almennt: Hjá sjúklingum þar sem æðapán (vascular tone) og nýrnastarfsemi er aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterón kerfisins (t.d. sjúklingar með verulega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með talin nýrnaslagæðarþrengsli), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengd bráðri blóðþrýstingslækkun, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur of mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepum eða heilablóðfalli.

Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði getur komið fram hjá sjúklingum með eða án sögu um ofnæmi eða astma, en er þó líklegra hjá sjúklingum með slíka sögu.

Tilkynnt hefur verið um að tíazíð þvagræsilyf hafi valdið versnun eða örvun rauðra úlfa (systemic lupus erythematosus).

Greint hefur verið frá tilfellum um ljósnæmisviðbrögð við gjöf tíazíð þvagræsilyfja (sjá kafla 4.8). Ef ljósnæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð stendur, er mælt með að hætta meðferð. Ef talið er nauðsynlegt að taka aftur upp meðferð, er mælt með verja útsett svæði fyrir sólinni eða tilbúinni UVA geislun.

Meðganga: Ekki skal hefja meðferð með angíótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Vökvasöfnun í æðu (choroidal effusion), bráð nærsýni og afleidd (secondary) bráð þrönghornsgláka: Lyf sem eru súlfónamíð eða súlfónamíðafleiður geta valdið sérkennilegum viðbrögðum (idiosyncratic reaction) sem geta leitt til vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) með sjónsviðsskerðingu, tímabundinnar nærsýni og bráðrar þrönghornsgláku. Þótt hýdróklórtíazíð sé súlfónamíð hefur enn sem komið er aðeins verið greint frá einangruðum tilvikum bráðrar þrönghornsgláku við notkun hýdróklórtíazíðs. Einkennin eru meðal annars skyndileg minnkuð sjónskerpa eða augnverkur og kemur yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda eða vikna frá upphafi meðferðar. Ómeðhöndluð bráð þrönghornsgláka getur valdið varanlegu sjónleysi. Fyrstu viðbrögð eru að hætta meðferðinni eins fljótt

og auðið er. Ef augnþrýstingur er óviðráðanlegur gæti þurft að íhuga tafarlausa lyfjameðferð eða skurðaðgerð. Áhættuþættir fyrir bráða þrönghornsgláku geta meðal annars verið saga um ofnæmi fyrir sulfónamíðum eða penicillini (sjá kafla 4.8).

Hjálparefni:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönum, hefur komið í ljós aukin hættu á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli [grunnfrumukrabbamein (basal cell carcinoma) og flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma)] við útsetningu fyrir stækkandi uppsöfnuðum skammti af hýdróklórtíasiði. Ljósæmisáhrif hýdróklórtíasiðs geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hýdróklórtíazið um hættuna á krabbameini, sem ekki er sortuæxli, og ráðleggja þeim að fylgjast með húðinni m.t.t. allra nýrra skemmda og tilkynna strax um allar grunsamlegar húðskemmdir. Ráðleggja skal sjúklingum um hugsanlegar fyrirbyggjandi aðgerðir svo sem að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og UV geislum og nota nægilega vörn þegar þeir eru í sólarljósi til að minnka hættuna á húðkrabbameini. Grunsamlegar húðskemmdir skal skoða strax, hugsanlega með sýnatöku og vefjagreiningu. Notkun hýdróklórtíaziðs getur einnig þurft að endurmeta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.8).

Bráð öndunarfæraeitrun (acute respiratory toxicity)

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um verulega, bráða öndunarfæraeitrun, þ.m.t. brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS) eftir töku hýdróklórtíaziðs. Lungnabjúgur kemur yfirleitt fram innan mínútna eða klukkustunda frá töku hýdróklórtíaziðs. Meðal upphaflegra einkenna eru mæði, hiti, versnandi lungnastarfsemi og lágþrýstingur. Ef grunur er um brátt andnauðarheilkenni á að hætta notkun CoAprovel og veita viðeigandi meðferð. Ekki má gefa sjúklingum hýdróklórtíazið ef þeir hafa áður fengið brátt andnauðarheilkenni eftir töku hýdróklórtíaziðs.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Blóðþrýstingslækkandi áhrif CoAprovel geta aukist við samtímis notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja. Gjöf irbesartans og hýdróklórtíaziðs (skammtar að 300 mg af irbesartani/ 25 mg af hýdróklórtíaziði) hefur reynst áhættulaus samtímis notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja svo sem kalsíumgangaloka og beta-blokka. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf irbesartan meðferðar með eða án tíazið þvagræsilyfja nema blóðrúmmál sé leiðrétt áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Lítíum: Við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla hefur verið skýrt frá afturkræfri hækkun á lítíumþéttni í sermi og eiturverkunum. Fram til þessa hefur örsjaldan verið greint frá svipuðum áhrifum af irbesartani. Einnig dregur tíazið úr úthreinsun lítíums um nýru og hætta á eiturverkunum af lítíum getur því aukist við notkun CoAprovel. Þess vegna er ekki ráðlagt að nota lítíum og

CoAprovel saman (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgst sé vandlega með lítumgildum í sermi.

Lyf sem hafa áhrif á kalíum: Kalíumsparandi áhrif irbesartans draga úr kalíumtapi vegna hýdróklórtíazíð notkunar. Hins vegar mætti búast við að áhrif hýdróklórtíazíðs á kalíum í sermi væru aukin vegna áhrifa annarra lyfja sem tengjast kalíumtapi og lækkun kalíums í blóði (t.d. annarra þvagræsilyfja sem auka útskilnað kalíums, hægðalyfja, amfóterisíns, karbenoxólóns, penicillín-G natríumsalts). Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem bæla renín-angiótensín kerfið, má hins vegar búast við að samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem hækkað geta kalíumgildi í sermi (t.d. heparín natríums) geti valdið hækkun á kalíumpéttni í sermi. Hafa skal fullnægjandi eftirlit með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.4).

Lyf sem röskun á kalíum í sermi hefur áhrif á: Ráðlagt er að mæla kalíum í sermi reglulega þegar CoAprovel er notað samtímis lyfjum sem kalíumröskun í sermi hefur áhrif á (t.d. dígtalisglýkósíðum og lyfjum við hjartsláttaróreglu).

Bólguþeyðandi gigtarlyf: Þegar angiótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólguþeyðandi gigtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalisýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólguþeyðandi gigtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiótensín-II blokka og bólguþeyðandi gigtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á.m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvafjafnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók C_{max} 1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlagða skammta sykursýkismeðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir við irbesartan: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíazíðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rifampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir við hýdróklórtíazíð: Eftirtalin lyf geta milliverkað við tíazíð þvagræsilyf séu þau notuð samtímis:

Alkóhól: aukin hætta á stöðubundnum lágþrýstingi getur komið fram;

Sykursýkilyf (til inntöku eða insúlín): Hugsanlega þarf að breyta skömmtum sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4);

Kólestýramín og kólestipól resín: Frásog hýdróklórtíazíðs skerðist við samtímis gjöf jónaskipta-resína. CoAprovel á að taka að minnsta kosti einni klukkustund á undan eða fjórum klukkustundum á eftir þessum lyfjum;

Barksterar, ACTH: Elektrólýtatap, sérstaklega blóðkalíumskortur, getur aukist;

Dígtalisglýkósíðar: Kalíumskortur í blóði vegna tíazíðs eða magnesíumskortur geta komið af stað hjartsláttaróreglu af völdum dígtalisnotkunar (sjá kafla 4.4);

Bólgueryðandi gigtarlyf (NSAID): Samtímis notkun bólgueryðandi gigtarlyfja getur dregið úr þvagræsandi áhrifum, útskilnaði natríums í þvagi og blóðþrýstingslækkandi verkun tíazið þvagræsilyfja hjá sumum sjúklingum;

Aminur sem hafa áhrif á blóðþrýsting ((pressor amines) t.d. noradrenalin): Áhrif þrýstingsamína geta minnkað en þó ekki í þeim mæli að það útiloki notkun þeirra;

Vöðvaslakandi lyf sem ekki eru afskautandi (t.d. tubókúrarín): verkun vöðvaslakandi lyfja sem ekki eru afskautandi getur aukist við samtímis notkun hýdróklórtíaziðs;

Þvagsýrugigtarlyf: Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum þvagsýrugigtarlyfja þar sem hýdróklórtíazið getur hækkað sermipéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að hækka skammta próbenesíðs eða súlfínprázóns. Samtímis notkun tíazið þvagræsilyfja getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allópúrinóli;

Kalsíumsölt: Tíazið þvagræsilyf geta aukið kalsíumpéttni í sermi vegna minni útskilnaðar. Þurfi að gefa kalsíumuppbót eða kalsíumsparandi lyf (t.d. D-vítamín meðferð) skal fylgjast með kalsíumpéttni í sermi og breyta kalsíumskömmtum í samræmi við niðurstöður;

Carbamazepín: Samtímis notkun carbamazepíns og hýdróklórtíaziðs hefur verið tengd hættu á einkennum blóðnatríumlækkunar. Fylgjast á með blóðsöltum við þessa samtímis notkun. Ef þess er kostur á að nota þvagræsilyf úr öðrum lyfjaflokki.

Aðrar milliverkanir: Tíazið geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif beta-blokka og diazóxíðs. Andkólnivirk lyf (t.d. atrópín, beperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af tíaziðgerð með því að draga úr maga- og garnahreyfingum og seinka magatæmingu. Tíazið geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadíns. Tíazið geta dregið úr nýrnaútskilnaði krabbameinslyfja (t.d. cýklófosfamíðs og metótrexats) og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Angiótensín II blokkar

Ekki er mælt með notkun angiótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín-II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angiótensín-II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angiótensín-II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á föstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angiótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angiótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Hýdróklórtíazið

Takmörkuð reynsla er af notkun hýdróklórtíaziðs á meðgöngu, sérstaklega á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi. Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju. Samkvæmt verkunarmáta hýdróklórtíaziðs getur notkun lyfsins á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu dregið úr blóðflæði milli fylgju og fósturs og valdið áhrifum eins og gulu, truflun á blóðsaltajafnvægi og blóðflagnafæð.

Hýdróklórtíazið á ekki að nota við meðgöngubjúg, meðgönguháþrýstingi eða yfirvofandi fæðingarkrampa vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og blóðflæðis um fylgju, án gagnlegra áhrifa á framgang sjúkdómsins.

Hýdróklórtíazið á ekki að nota á meðgöngu við háþrýstingi af óþekktri orsök nema í sjaldgæfum tilvikum þegar önnur meðferð er ekki möguleg.

Þar sem CoAprovel inniheldur hýdróklórtíazið er ekki mælt með notkun þess á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Skipta ætti yfir í aðra samsvarandi meðferð tímanlega fyrir ráðgerða þungun.

Brjóstagjöf

Angiótensín II blokkar

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun CoAprovel meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun CoAprovel hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi notkunar meðan á brjóstagjöf stendur, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Hýdróklórtíazið

Hýdróklórtíazið skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Tíazið í háum skömmtum sem veldur mikilli þvagræsingu geta hindrað mjólkurframleiðslu. Ekki er mælt með notkun CoAprovel meðan á brjóstagjöf stendur. Ef CoAprovel er notað meðan á brjóstagjöf stendur eiga skammtar að vera eins litlir og mögulegt er.

Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmtum sem eru allt að skömmtum sem framkalla fyrstu merki um eiturverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðað við lyfhrif CoAprovel er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að í meðferð á of háum blóðþrýstingi verður stundum vart við sundl og þreytu.

4.8 Aukaverkanir

Samsetning með irbesartani/hýdróklórótíaziði

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem 898 sjúklingar með háþrýsting fengu ýmsa skammta af irbesartan/hýdróklórótíaziði (frá 37,5 mg/6,25 mg að 300 mg/25 mg) fundu 29,5% fyrir aukaverkunum. Algengustu aukaverkanirnar sem skýrt var frá voru sundl (5,6%), þreyta (4,9%),

ógleði/uppköst (1,8%) og óeðlileg þvaglát (1,4%). Auk þess var algengt að kæmi fram hækkun á blóðnitur (2,3%), kreatín kínasa (1,7%) og kreatíníni (1,1%) í þessari rannsókn.

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins og sem komu fram í samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

Tíðni aukaverkana sem taldar eru upp hér fyrir neðan er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir í samanburðarrannsóknum og aukaverkanir tilkynntar eftir markaðssetningu		
<i>Rannsóknaniðurstöður:</i>	Algengar:	aukning blóðniturs (BUN), kreatíníni og kreatínkínasa
	Sjaldgæfar:	lækkun á kalíum og natríum í sermi
<i>Hjarta:</i>	Sjaldgæfar:	yfirlið, lághrýstingur, hraður hjartsláttur, bjúgur
<i>Taugakerfi:</i>	Algengar:	sundl
	Sjaldgæfar:	réttstöðusundl
	Tíðni ekki þekkt:	höfuðverkur
<i>Eyru og völundarhús:</i>	Tíðni ekki þekkt:	suð fyrir eyrum
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:</i>	Tíðni ekki þekkt:	hósti
<i>Meltingarfæri:</i>	Algengar:	ógleði/uppköst
	Sjaldgæfar:	niðurgangur
	Tíðni ekki þekkt:	meltingartruflun, bragðtruflun
<i>Nýru og þvagfæri:</i>	Algengar:	óeðlileg þvaglát
	Tíðni ekki þekkt:	skert nýrnastarfsemi, þar með talin einstök tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>	Sjaldgæfar:	bjúgur á útlimum
	Tíðni ekki þekkt:	liðverkir, vöðvaverkir
<i>Efnaskipti og næring:</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðkalíumhækkun
<i>Æðar:</i>	Sjaldgæfar:	andlitsroði
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	Algengar:	þreyta
<i>Önæmiskerfi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	ofnæmistilvik svo sem ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði
<i>Lifur og gall:</i>	Sjaldgæfar:	gula
	Tíðni ekki þekkt:	lifrabólga, óeðlileg lifrastarfsemi
<i>Æxlunarfæri og brjóst:</i>	Sjaldgæfar:	kynlífsvandamál, breytingar á kynhvöt

Viðbótarupplýsingar vegna hvors innihaldsefnis fyrir sig: Auk þeirra aukaverkana sem taldar eru upp hér að framan fyrir samsetta lyfið hefur verið greint frá öðrum aukaverkunum vegna annars hvors innihaldsefnanna og geta þær hugsanlega einnig verið aukaverkanir CoAprovel. Í töflu 2 og 3 eru aukaverkanir taldar upp sem greint hefur verið frá vegna einstakra innihaldsefna CoAprovel.

Tafla 2: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun irbesartans eins sér		
<i>Blóð og eitlar:</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðleysi, blóðflagnafæð
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	Sjaldgæfar:	brjóstverkur
<i>Önæmiskerfi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	bráðafnæmisviðbrögð þ.á m. bráðafnæmislost
<i>Efnaskipti og næring:</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðsykurslækkun
<i>Meltingarfæri:</i>	Mjög sjaldgæfar:	ofsabjúgur í görnum

Tafla 3: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun hýdróklórótíaziðs eins sér		
<i>Rannsóknaniðurstöður:</i>	Tíðni ekki þekkt:	truflun á saltajafnvægi (þ.m.t. lækkun á kalíum í blóði og lækkun á natríum í blóði, sjá kafla 4.4), þvagsýrudreyri, sykursmiga, blóðsykurshækkun, hækkun á kólesteróli og þriglýseríðum
<i>Hjarta:</i>	Tíðni ekki þekkt:	hjartsláttartruflanir
<i>Blóð og eitlar:</i>	Tíðni ekki þekkt:	vanmyndunarblóðleysi, beinmergsbæling, hlutleysiskyrningafæð / kyrningafæð, rauðalosblóðleysi, hvítkornafæð, blóðflagnafæð
<i>Taugakerfi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	svimi, náladofi, vægur svimi, eirðarleysi
<i>Augu:</i>	Tíðni ekki þekkt:	tímabundin þokusýn, gulsýni, bráð nærsýni og afleidd (secondary) bráð þrönghornsgláka, vökvæðun í æðu
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti:</i>	Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	brátt andnauðarheilkenni (ARDS) (sjá kafla 4.4) andnauð (þ.m.t. lungnabólga (pneumonitis) og lungnabjúgur)
<i>Meltingarferi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	brísbólga, lystarleysi, niðurgangur, hægðatregða, magaerting, munnvatnskirtlabólga, minnkuð matarlyst
<i>Nýru og þvagsferi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	millivefsbólga í nýrum, vanstarfsemi nýrna
<i>Húð og undirhúð:</i>	Tíðni ekki þekkt:	bráðaofnæmi, drep í húðþekju, æðabólga með drep (æðabólga, æðabólga í húð), húðviðbrögð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning rauðra úlfa, ljósnæmi, útbrot, ofsakláði
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>	Tíðni ekki þekkt:	þröttleysi, vöðvakrampar
<i>Æðar:</i>	Tíðni ekki þekkt:	stöðubundinn lágþrýstingur
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	Tíðni ekki þekkt:	sótthiti
<i>Lifur og gall:</i>	Tíðni ekki þekkt:	gula (intrahepatic cholestatic jaundice)
<i>Geðræn vandamál:</i>	Tíðni ekki þekkt:	þunglyndi, svefntruflanir
<i>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)</i>	Tíðni ekki þekkt:	húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein)

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirbyggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hýdróklórótíaziðs og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

Skammtaháðar aukaverkanir hýdróklórótíaziðs (einkum truflanir á saltbúskap) geta aukist þegar verið er að stilla skammt hýdróklórótíaziðs.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirleggjandi um meðferð CoAprovel ofskömmtunar. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkennameðferð. Meðferð er háð tímanum sem liðinn er frá því lyfið var tekið og hve einkennin eru alvarleg. Mælt er með því að gefa uppsölulyf og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð gegn ofskömmtun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Gera skal tíðar mælingar á elektrólýtum og kreatíníni í sermi. Lækki blóðþrýstingur skal láta sjúkling liggja á bakinu og gefa salt- og vökvauppbót strax.

Líklegustu einkenni irbesartan ofskömmtunar eru talin vera lágþrýstingur og hraður hjartsláttur; hægsláttur getur einnig komið fram.

Ofskömmtun hýdróklórtíazíðs er tengd elektrólýtatapi (kalíum-, klóríð- og natríumskortur í blóði) og vökvaskorti vegna of mikillar þvagræsingar. Algengasta vísbending og einkenni um ofskömmtun eru ógleði og svefnhöfði. Kalíumskortur í blóði getur valdið sinadrætti og/eða aukið hjartsláttartruflanir tengdar samtímis notkun dígitalisglýkósíða eða sumra lyfja sem notuð eru við hjartsláttartruflunum.

Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun. Ekki er vitað að hve miklu leyti hýdróklórtíazíð skilst út með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: angíótensín-II blokkar í blöndum með þvagræsilyfjum
ATC-flokkur: C09DA04.

Verkunarháttur

CoAprovel inniheldur blöndu af angíótensín-II blokka, irbesartani, og tíazíð þvagræsilyfi, hýdróklórtíazíði. Blanda þessara efna hefur samverkandi blóðþrýstingslækkandi áhrif og lækkar blóðþrýsting meira en þegar annað hvort efnið er notað eitt sér.

Irbesartan er öflugur, sértækur angíótensín-II (gerð AT₁) blokki, virkur eftir inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angíótensíns-II sem tengist AT₁ viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angíótensíns-II. Sértæk blokkun angíótensíns-II (AT₁) viðtaka leiðir til aukinnar plasmabéttni reníns og angíótensíns-II og lækkunar á plasmabéttni aldósteróns. Kalíumbéttni í sermi breytist óverulega við töku irbesartans eins sér í ráðlögðum skömmtum hjá sjúklingum sem ekki eru í hættu að fá elektrólýta-röskun (sjá kafla 4.4 og 4.5). Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af sér angíótensín-II og brýtur einnig bradykínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

Hýdróklórtíazíð er tíazíð þvagræsilyf. Blóðþrýstingslækkandi verkun tíazíð þvagræsilyfja er ekki að fullu þekkt. Tíazíð hafa áhrif á endurupptöku elektrólýta í nýrnapiplum og auka þannig með beinum hætti útskilnað natríums og klóríðs um það bil jafn mikið. Vegna þvagræsandi áhrifa hýdróklórtíazíðs minnkar plasmarúmmál, plasmavirkni reníns og aldósterónseyting eykst en við það eykst kalíum í þvagi og bikarónat og kalíum í sermi minnkar. Líklegt er að við samtímis gjöf irbesartans sem bælir renín-angíótensín-aldósterón kerfið sé komið í veg fyrir kalíumtap sem verður fyrir áhrif þessara þvagræsilyfja. Þvagræsandi áhrif hýdróklórtíazíðs hefjast innan 2 klst. og hámarksverkun næst eftir um 4 klst. en verkun varir í um 6-12 klst.

Við blöndu hýdróklórtíazíðs og irbesartans í meðferðarskömmtum leggjast skammtaháð blóðþrýstingslækkandi áhrif hvors um sig saman. Ef 12,5 mg af hýdróklórtíazíði er bætt við 300 mg skammt af irbesartani einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum, þegar ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi með 300 mg skammti af irbesartani einu sér, verður frekari lækkun á þanbilsþrýstingi við lágmarksáhrif lyfsins ((trough) (24 klst. eftir gjöf)) og nemur hún 6,1 mm Hg, leiðrétt m.t.t.

lyfleysu. Heildaráhrif sem fengust af blöndu 300 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði var lækkun slagbils-/þanbilsþrýstings um allt að 13,6/11,5 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar (7 af 22 sjúklingum) benda til þess að sjúklingar sem ekki næst að meðhöndla með 300 mg/12,5 mg lyfjasamsetningunni svari hugsanlega meðferð þegar skammtur er aukinn í 300 mg/25 mg. Hjá þessum sjúklingum komu fram stigvaxandi blóðþrýstingslækkandi áhrif fyrir bæði slagbilsþrýsting og þanbilsþrýsting (13,3 og 8,3 mm Hg hvort um sig talið í sömu röð).

Við gjöf 150 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með vægan eða miðlungi mikinn háþrýsting varð lækkun á slagbils-/þanbilsþrýstingi við lágmarksáhrif lyfsins (24 klst. eftir gjöf) sem nam að meðaltali 12,9/6,9 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu. Hámarksáhrif náðust eftir 3-6 klst. Þegar mældur var blóðþrýstingur hjá sjúklingum með fótavist eftir töku 150 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring var blóðþrýstingslækkun stöðug yfir 24 klst. tímabil og lækkaði slagbils- /þanbilsþrýstingur að meðaltali um 15,8/10,0 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu. Þegar mældur var blóðþrýstingur hjá sjúklingum með fótavist eftir gjöf 150 mg/12,5 mg skammts af CoAprovel var munur á lágmarksáhrifum að hámarksáhrifum 100%. Hlutfall lágmarksáhrifa/hámarksáhrifa (trough to peak) var 68% eftir gjöf CoAprovel 150 mg/12,5 mg þegar blóðþrýstingur var mældur með manséttumæli hjá sjúklingum við komu á læknaðstofu, en 76% eftir gjöf CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Þessi áhrif á 24 klst. tímabili héldust án mikillar lækkunar blóðþrýstings við hámarksáhrif og eru í samræmi við örugga og virka blóðþrýstinglækkun á tímabili milli skammta sem gefnir eru einu sinni á sólarhring.

Hjá þeim sjúklingum þar sem meðferð með 25 mg skammti af hýdróklórtíazíði einu sér hefur ekki reynst nægjanleg til að ná viðunandi stjórna blóðþrýstingi hefur slagbils- /þanbilsþrýstingur lækkað enn frekar um 11,1/7,2 mm Hg að meðaltali, leiðrétt m.t.t. lyfleysu, þegar irbesartan er bætt við meðferð.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans í samsetningu með hýdróklórtíazíði koma í ljós strax eftir fyrsta skammtinn og eru orðin greinileg innan 1-2 vikna, en hámarksáhrif nást eftir 6-8 vikur. Í langtíma eftirfylgnirannsóknnum hafa áhrif irbesartans/hýdróklórtíazíðs haldist í meira en ár. Þótt það hafi ekki verið rannsakað sérstaklega varðandi CoAprovel, hefur háþrýstingur hvorki komið fram aftur við notkun irbesartans né hýdróklórtíazíðs.

Áhrif samsetningu irbesartans og hýdróklórtíazíðs á sjúkdómsástand og dauðsföll hafa ekki verið könnuð. Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að langtímameðferð með hýdróklórtíazíði dregur úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum vegna þeirra.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun CoAprovel. Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, svara háþrýstingssjúklingar af svörtum kynstofni greinilega mun verr irbesartan einlyfjameðferð. Þegar irbesartan er gefið samtímis lágum skömmtum af hýdróklórtíazíði (t.d. 12,5 mg á sólarhring) eru blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá sjúklingum af svörtum kynstofni svipuð og hjá sjúklingum af hvítum kynstofni.

Verkun og öryggi

Virgni og öryggi CoAprovel sem upphafsmeðferð við verulegum háþrýstingi (skilgreint sem sitjandi þanbilsþrýstingur ≥ 110 mmHg) voru metin í 8 vikna fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með virku lyfi hjá samhliða hópum. Alls var 697 sjúklingum slembiraðað í tvo hópa, í hlutföllunum 2, sem fengu annaðhvort irbesartan/hýdróklórtíazíð 150 mg/12,5 mg eða irbesartan 150 mg og var skammturinn aukinn kerfisbundið (systematically force-titrated) (áður en að svörun við lægri skammtinum hafði verið metin) eftir eina viku í irbesartan/hýdróklórtíazíð 300 mg/25 mg eða irbesartan 300 mg í sömu röð.

Karlmenn voru 58% af þýðinu í rannsókninni. Meðalaldur sjúklinga var 52,5 ár, 13% voru ≥ 65 ára og einungis 2% voru ≥ 75 ára. Tólf prósent (12%) sjúklinga voru með sykursýki, 34% voru með óhóflega blóðfituhækkun og algengasti hjarta- og æðakvillinn var stöðug hjartaöng hjá 3,5% sjúklinga.

Helsta markmið þessarar rannsóknar var að bera saman hlutfall sjúklinga þar sem náðst hafði stjórn á sitjandi þanbilsþrýstingi (sitjandi þanbilsþrýstingur < 90 mmHg) á 5. viku meðferðar. Hjá fjórtíu og sjö prósent (47,2%) sjúklinga sem fengu samsettu lyfjablönduna var lægsta gildi sitjandi þanbilsþrýstings < 90 mmHg borið saman við 33,2% sjúklinga á irbesartan einlyfjameðferð ($p = 0,0005$). Við upphaf rannsóknarinnar mældist blóðþrýstingur að meðaltali 172/113 mmHg í hvorum hóp fyrir sig og lækkun á sitjandi slagbils-/sitjandi þanbilsþrýstingi eftir fimm vikur var 30,8/24,0 mmHg hjá irbesartan/hýdróklórtíazið hópnum og 21,1/19,3 mmHg hjá irbesartan hópnum ($p < 0,0001$).

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu samsettu lyfjablönduna voru svipaðar og hjá þeim sem fengu einlyfjameðferð hvað varðar gerð og tíðni. Meðan á 8 vikna meðferðinni stóð, var ekki greint frá neinum tilfellum af yfirliði hjá hvorum hópnum. Í hópnum sem fékk samsettu lyfjablönduna voru 0,6% með lágþrýsting og 2,8% sjúklinga með sundl sem aukaverkun, fyrir hópinn sem fékk einlyfjameðferð voru tölurnar 0% og 3,1% í sömu röð.

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð. ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli:

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hýdróklórtíaziðs og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli. Ein rannsókn tók til hóps sem náði yfir 71.533 tilvik um grunnfrumukrabbamein og 8.629 flöguþekjukrabbamein parað við 1.430.833 og 172.462 einstaklinga í viðmiðunarþýði, talið í sömu röð. Mikil notkun hýdróklórtíaziðs (≥ 50.000 mg uppsafnað) tengdist leiðréttu líkindahlutfalli (adjusted odds ratio (OR)) sem var 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumukrabbamein og 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skýr skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt sáust fyrir bæði grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hýdróklórtíaziði: 633 tilvik um varakrabbamein parað við 63.067 einstaklinga í viðmiðunarþýði, þar sem notað var áhættumiðað úrtak (risk-set sampling strategy). Sýnt var fram á skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt með leiðréttu líkindahlutfalli OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sem jókst upp í OR 3,9 (3,0-4,9) við mikla notkun (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta uppsafnaðan skammt (~ 100.000 mg) (sjá einnig kafla 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Samtímis gjöf hýdróklórtíaziðs og irbesartans hefur ekki áhrif á lyfjahvörf hvors lyfs fyrir sig.

Frásög

Irbesartan og hýdróklórtíazið verka við inntöku og umbrot er ekki nauðsynlegt fyrir virkni þeirra. Eftir inntöku CoAprovel er heildaraðgengi irbesartans 60-80% en 50-80% fyrir hýdróklórtíazið. Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi CoAprovel. Hámarksplasmaþéttni næst 1,5-2 klst. eftir inntöku irbesartans og 1-2,5 klst. eftir inntöku hýdróklórtíaziðs.

Dreifing

Binding irbesartans við plasmaprótein er um 96% og smávægileg binding er við blóðkorn. Dreifingarrúmmál irbesartans er 53-93 lítrar. Hýdróklórtíazið er 68% próteinbundið í plasma og sýnilegt dreifingarrúmmál þess 0,83-1,14 l/kg.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg eykst frásög eftir inntöku hlutfallslega minna; skýring á þessu er ekki þekkt. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3,0-3,5 ml/mín. Loka helmingunartími fyrir brotthvarf irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi á plasmaþéttni næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmaþéttni irbesartans hjá konum með háan blóðþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og C_{max} fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum (≥ 65 ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist lokahelmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum. Meðal helmingunartími hýdróklórtíaziðs í plasma er talinn vera 5-15 klst.

Umbrot

Eftir inntöku ^{14}C -irbesartans eða gjöf í bláæð, má rekja 80-85% af geislaomerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúróníð samtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.þ.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að oxun irbesartans sé fyrst og fremst með cytókrom P450-ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

Brotthvarf

Brotthvarf irbesartans og umbrotsefna þess er bæði með galli og um nýru. Eftir annaðhvort inntöku á ^{14}C -irbesartani eða gjöf í bláæð, kemur um 20% af geislaomerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi. Hýdróklórtíazið umbrotnar ekki en skilst fljótt út um nýru. Að minnsta kosti 61% af innteknum skammti skilst út á óbreyttu formi innan 24 klst. Hýdróklórtíazið fer yfir fylgju en ekki yfir blóð-heila þröskuldinn og það skilst út í brjóstamjól.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun, breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun. Hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 20 ml/mín. lengist brotthvarfshelmingunartími fyrir hýdróklórtíazið í 21 klst.

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulifur breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Irbesartan/hýdróklórtíazíð

Niðurstöður rannsókna á rottum og makakíöpum sem stóðu í allt að 6 mánuði sýndu að gjöf samsetningarinnar hvorki jók einhver af áður tilkynntum eituráhrifum hvors virka efnisins fyrir sig né leiddi til nýrra eituráhrifa. Að auki komu ekki fram nein eiturefnafræðileg samverkandi áhrif.

Engin merki um stökkbreytingar eða litningagalla komu fram við samtímis gjöf irbesartans/hýdróklórtíazíðs. Möguleg krabbameinsvaldandi áhrif við samtímis gjöf irbesartans og hýdróklórtíazíðs hafa ekki verið könnuð í dýrarannsóknum.

Áhrif irbesartan/hýdróklórtíazíð samsetningarinnar á frjósemi hafa ekki verið metin í dýrarannsóknum. Engin vansköpunarvaldandi áhrif komu fram hjá rottum sem fengu samsetningu irbesartans og hýdróklórtíazíðs í skömmum sem ollu eiturverkunum hjá móðurdýri.

Irbesartan

Háir skammtar af irbesartani ollu lækkun á gildum rauðra blóðkorna í forklínískum rannsóknum á öryggi. Við mjög háa skammta jókst hrörnun í nýrum (svo sem millivefsbólga nýra, pípluþan, píplulútsækni (basophilic tubules), aukin plasmabéttni þvagefnis og kreatínins) hjá rottum og makakíöpum sem er talin vera vegna blóðþrýstingslækkandi áhrifa irbesartans sem leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Að auki jók irbesartan vefjaauka/ofvöxt nærgauklafruma (juxtaglomerular cells). Talið er að þessar breytingar séu vegna lyfjafræðilegra áhrifa irbesartans og hafi litla klínísku þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum á karl- og kvenrottum. Dýrarannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukna holmyndun í nýrnaskjóðum, þvagpípuþan eða húðbeðsbjúg) hjá rottufóstrum sem gengu til baka eftir fæðingu. Hjá kaninum varð fósturlát eða snemmkomin fósturvisnun (resorption) við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, að meðtöldu dauðsfalli. Engin vansköpunarvaldandi áhrif komu fram, hvorki hjá rottum né kaninum. Dýrarannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazíð

Tvíræðar vísbendingar um eiturverkun á erfðaeefni eða krabbameinsvaldandi áhrif hafa komið fram í nokkrum rannsóknamódelum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:
Laktósa mónóhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Kroskarmellósanatríum
Hýprómellósi
Sílikon tvíoxíð
Magnesíumsterat

Filmuhúð:
Laktósa mónóhýdrat
Hýprómellósa
Títantvíoxíð
Macrogol 3000
Rautt og gult járnóxið
Carnauba vax

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 56 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 90 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 98 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 56 x 1 filmuhúðaðri töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. janúar 2004

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. október 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

CoAprovel 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af irbesartani og 25 mg af hýdróklórtíazíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 53,3 mg af laktósa (sem laktósa einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Bleik, kúpt, sporöskjulaga með upphleyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2788 greypt í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi.

Þessi samsetning með föstum skammti er ætluð fullorðnum sjúklingum þegar ekki hefur tekist að ná stjórn á blóðþrýstingi með irbesartani eða hýdróklórtíazíði einu sér (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

CoAprovel má taka einu sinni á sólarhring, með eða án fæðu.

Mælt er með að auka skammtinn smátt og smátt upp í hæfilegan skammt (dose titration) með hvoru efni fyrir sig (þ.e. irbesartani og hýdróklórtíazíði).

Eftir klínískt mat má íhuga að skipta úr einlyfjameðferð yfir í fasta samsetningu virkra efna:

- ☐ CoAprovel 150 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum ef hýdróklórtíazíð eða 150 mg skammtur af irbesartani einu sér reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.
- ☐ CoAprovel 300 mg/12,5 mg má gefa sjúklingum ef 300 mg af irbesartani eða CoAprovel 150 mg/12,5 mg reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.
- ☐ CoAprovel 300 mg/25 mg má gefa sjúklingum ef CoAprovel 300 mg/12,5 mg reynist ekki nægjanlegt til að ná stjórn á blóðþrýstingi.

Ekki er mælt með stærri skömmtum en 300 mg af irbesartani/25 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring.

Ef þurfa þykir má gefa annað blóðþrýstingslækkandi lyf samtímis CoAprovel (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er ráðlagt að gefa CoAprovel sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) vegna hýdróklórtíðazið innihalds lyfsins. Lyf sem hindra enduruppsog í Henleslykkju (loop diuretica) eru ákjósanlegri handa þessum sjúklingum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ef kreatínín úthreinsun er ≥ 30 ml/mín. (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skert lifrastarfsemi

CoAprovel er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun tíaziða hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum CoAprovel hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum CoAprovel hjá öldruðum.

Börn

Ekki er mælt með notkun CoAprovel fyrir börn og unglinga vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða öðrum sulfónamíðafleiðum (hýdróklórtíazið er sulfónamíðafleiða),
- Annar og þriðji þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6),
- Verulega skert nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.),
- Óviðráðanlegur kalíumskortur í blóði, hækkað kalsíum í blóði (hypercalcaemia),
- Verulega skert lifrastarfsemi, gallskorpulífur (biliary cirrhosis) og gallteppa.
- Ekki má nota CoAprovel samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) < 60 ml/mín/1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lágur blóðþrýstingur - sjúklingar með skert blóðrúmmál: CoAprovel hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið tengt einkennabundnum lágþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting án þess að aðrir áhættuþættir fyrir lágþrýstingi væru til staðar. Gera má ráð fyrir að einkennabundinn lágþrýstingur geti komið fram hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öfluga þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt heilsufarsástand á að lagfæra áður en meðferð með CoAprovel er hafin.

Þrengsli í nýrnaslagæð - nýrnaháþrýstingur: Aukin áhætta verulegs blóðþrýstingsfalls og skertrar nýrnastarfsemi er hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðaþrengsli eða þrengsli í nýrnaslagæð þegar um eitt starfhæft nýra er að ræða og sjúklingur er á meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum. Þótt þetta hafi ekki verið staðfest við notkun CoAprovel má búast við svipuðum áhrifum.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla: Þegar CoAprovel er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er mælt með reglulegri mælingu á gildum kalíums, kreatíníns- og þvagsýru í sermi. Engin reynsla er af notkun CoAprovel hjá sjúklingum sem nýverið hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

CoAprovel á ekki að nota handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3). Aukning köfnunarefnis í blóði tengd tíazið þvagræsilyfinu getur komið fram hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ef kreatínín úthreinsun er ≥ 30 ml/mín. Hins vegar skal gæta varúðar við gjöf þessarar föstu samsetningu virkra efna hjá sjúklingum með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. en < 60 ml/mín.).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu: Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1). Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Skert lifrarstarfsemi: Varúðar skal gæta við notkun tíaziða hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða stigversnandi lifrarsjúkdóm þar sem lítills háttar breyting á vökva- og elektrólýtajafnvægi geta valdið lifrardái. Engin klínísk reynsla er af notkun CoAprovel hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Ósæðar- og míturlokuprengsli, hjartavöðvakvilli með útstreymishindrun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy): Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf þarf að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokuprengsli eða hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.

Frumkomið aldósterónheilkenni: Lyf við of háum blóðþrýstingi sem verka með því að bæla renín-angiótensín kerfið verka að öllu jöfnu ekki á sjúklinga með frumkomið aldósterónheilkenni. Því er notkun CoAprovel ekki ráðlögð.

Áhrif á efnaskipti og innkirtla: Meðferð með tíaziði getur skert sykurlösl. Dulin sykursýki getur komið í ljós við tíazið meðferð. Irbesartan gæti valdið blóðsykurslækkun, sérstaklega hjá sjúklingum með sykursýki. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með insúlíni eða sykursýkislyfjum ætti að íhuga viðeigandi eftirlit með glúkósa í blóði; skammtaaðlögun insúlíns eða sykursýkislyfja gæti verið nauðsynleg þegar við á (sjá kafla 4.5).

Hækkun á kólesteróli og þríglyseríðum hefur verið tengd meðferð með tíazið þvagræsilyfjum; hins vegar hafa lítil eða engin áhrif sést af þeim 12,5 mg skammti sem CoAprovel inniheldur. Óhóflega mikið magn þvagsýru í blóði eða þvagsýrugigt getur komið fram hjá sumum sjúklingum á tíazið meðferð.

Elektrólýtaröskun: Þegar sjúklingar nota þvagræsilyf á að mæla elektrólýta í sermi með reglulegu millibili.

Tíazið og þar með talið hýdróklórtíazið, geta valdið vökva- eða elektrólýtaröskun (kalíumskorti í blóði, blóðnatríumlækkun og blóðlýtingu samfara lækkun á klóríði). Fyrirboðar um vökva- eða elektrólýtaröskun eru munnþurrkur, þorsti, þröttleysi, svefnhöfði, sljóleiki, eirðarleysi, vöðvaverkir eða sinadráttur, vöðvaslappleiki, lágþrýstingur, þvagþurrð, hraður hjartsláttur og meltingarópægindi eins og ógleði eða uppköst.

Þó að meðferð með tíazið þvagræsilyfjum geti valdið kalíumskorti í blóði getur samtímis meðferð með irbesartani dregið úr kalíumskorti af völdum þvagræsilyfja. Hætta á kalíumskorti í blóði er mest hjá sjúklingum með skorpulífur, sjúklingum með öfluga þvagræsingu, sjúklingum sem ekki fá nægilegt magn elektrólýta til inntöku og sjúklingum sem eru samtímis á meðferð með barksterum eða ACTH. Hins vegar getur orðið hækkun á kalíum í blóði vegna irbesartan innihalds í CoAprovel, einkum ef fyrir hendi er skert nýrnastarfsemi og/ eða hjartabilun og sykursýki. Mælt er með fullnægjandi eftirliti með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhóp. Gæta skal varúðar við samtímis notkun

kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar eða saltuppbótar sem inniheldur kalíum og CoAprovel (sjá kafla 4.5).

Ekki hefur verið sýnt fram á að irbesartan geti dregið úr eða komið í veg fyrir lækun á natríum í blóði af völdum þvagræsilyfja. Klóríðskortur er almennt lítill og þarfnast venjulega ekki meðferðar.

Tíazíð geta dregið úr útskilnaði kalsíums í þvagi og valdið lítils háttar og sveiflubundinni hækkun á kalsíum í sermi þótt þekkt truflun á kalsíumefnaskiptum sé ekki til staðar. Umtalsverð kalsíumhækkun í blóði getur bent til dulinnar ofstarfsemi kalkkirtils. Meðferð með tíazíðum skal því hætt áður en gerð eru próf á starfsemi kalkkirtla.

Tíazíð geta aukið útskilnað á magnesíum í þvagi sem getur leitt til magnesíumskorts í blóði.

Ofsabjúgur í görnum:

Tilkynnt hefur verið um ofsabjúg í görnum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með angíótensín II blokkum, þar með talið CoAprovel (sjá kafla 4.8). Þessir sjúklingar voru með kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang. Einkennin hurfu eftir að notkun angíótensín II blokka var hætt. Ef ofsabjúgur í görnum greinist skal hætta notkun CoAprovel og hefja viðeigandi eftirlit þar til einkennin eru að fullu horfin.

Lítíum: Ekki er mælt með samtímis meðferð með lítíum og CoAprovel (sjá kafla 4.5).

Lyfjapróf: Vegna hýdróklórtíazíð innihalds lyfsins geta niðurstöður úr lyfjaprófum orðið ranglega jákvæðar.

Almennt: Hjá sjúklingum þar sem æðapán (vascular tone) og nýrnastarfsemi er aðallega háð virkni renín-angíótensín-aldósterón kerfisins (t.d. sjúklingar með verulega hjartabilun eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með talin nýrnaslagæðarþrengsli), hefur meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum sem hafa áhrif á þetta kerfi verið tengd bráðri blóðþrýstingslækkun, aukningu köfnunarefnis í blóði, þvagþurrð og í örfáum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.5). Eins og við á um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf getur of mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma eða hjarta- og æðasjúkdóma með blóðþurrð valdið hjartadrepum eða heilablóðfalli.

Ofnæmi fyrir hýdróklórtíazíði getur komið fram hjá sjúklingum með eða án sögu um ofnæmi eða astma, en er þó líklegra hjá sjúklingum með slíka sögu.

Tilkynnt hefur verið um að tíazíð þvagræsilyf hafi valdið versnun eða örvun rauðra úlfa (systemic lupus erythematosus).

Greint hefur verið frá tilfellum um ljósnæmisviðbrögð við gjöf tíazíð þvagræsilyfja (sjá kafla 4.8). Ef ljósnæmisviðbrögð koma fram meðan á meðferð stendur, er mælt með að hætta meðferð. Ef talið er nauðsynlegt að taka aftur upp meðferð, er mælt með verja útsett svæði fyrir sólinni eða tilbúinni UVA geislun.

Meðganga: Ekki skal hefja meðferð með angíótensín-II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Vökvasöfnun í æðu (choroidal effusion), bráð nærsýni og afleidd (secondary) bráð þrönghornsgláka: Lyf sem eru súlfónamíð eða súlfónamíðafleiður geta valdið sérkennilegum viðbrögðum (idiosyncratic reaction) sem geta leitt til vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) með sjónsviðsskerðingu, tímabundinnar nærsýni og bráðrar þrönghornsgláku. Þótt hýdróklórtíazíð sé súlfónamíð hefur enn sem komið er aðeins verið greint frá einangruðum tilvikum bráðrar þrönghornsgláku við notkun hýdróklórtíazíðs. Einkennin eru meðal annars skyndileg minnkuð sjónskerpa eða augnverkur og kemur yfirleitt fram innan nokkurra klukkustunda eða vikna frá upphafi meðferðar. Ómeðhöndluð bráð

þrönghornsgláka getur valdið varanlegu sjónleysi. Fyrstu viðbrögð eru að hætta meðferðinni eins fljótt og auðið er. Ef augnþrýstingur er óviðráðanlegur gæti þurft að íhuga tafarlausa lyfjameðferð eða skurðaðgerð. Áhættuþættir fyrir bráða þrönghornsgláku geta meðal annars verið saga um ofnæmi fyrir súlfónamíðum eða penicillini (sjá kafla 4.8).

Hjálparefni:

CoAprovel 300 mg/25 mg filmuhúðuð tafla inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

CoAprovel 300 mg/25 mg filmuhúðuð tafla inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönum, hefur komið í ljós aukin hætta á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli [grunnfrumukrabbamein (basal cell carcinoma) og flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma)] við útsetningu fyrir stækkandi uppsöfnuðum skammti af hýdróklórtíasiði. Ljósnaemisáhrif hýdróklórtíasiðs geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hýdróklórtíazið um hættuna á krabbameini, sem ekki er sortuæxli, og ráðleggja þeim að fylgjast með húðinni m.t.t. allra nýrra skemmda og tilkynna strax um allar grunsamlegar húðskemmdir. Ráðleggja skal sjúklingum um hugsanlegar fyrirbyggjandi aðgerðir svo sem að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og UV geislum og nota nægilega vörn þegar þeir eru í sólarljósi til að minnka hættuna á húðkrabbameini. Grunsamlegar húðskemmdir skal skoða strax, hugsanlega með sýnatöku og vefjagreiningu. Notkun hýdróklórtíaziðs getur einnig þurft að endurmeta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.8).

Bráð öndunarfæraeitrun (acute respiratory toxicity)

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um verulega, bráða öndunarfæraeitrun, þ.m.t. brátt andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome, ARDS) eftir töku hýdróklórtíaziðs. Lungnabjúgur kemur yfirleitt fram innan mínútna eða klukkustunda frá töku hýdróklórtíaziðs. Meðal upphaflegra einkenna eru mæði, hiti, versnandi lungnastarfsemi og lágþrýstingur. Ef grunur er um brátt andnauðarheilkenni á að hætta notkun CoAprovel og veita viðeigandi meðferð. Ekki má gefa sjúklingum hýdróklórtíazið ef þeir hafa áður fengið brátt andnauðarheilkenni eftir töku hýdróklórtíaziðs.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf: Blóðþrýstingslækkandi áhrif CoAprovel geta aukist við samtímis notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja. Gjöf irbesartans og hýdróklórtíaziðs (skammtar að 300 mg af irbesartani/ 25 mg af hýdróklórtíaziði) hefur reynst áhættulaus samtímis notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja svo sem kalsíumgangaloka og beta-blokka. Fyrri meðferð með stórum skömmtum þvagræsilyfja getur valdið skerðingu blóðrúmmáls og hættu á blóðþrýstinglækkun við upphaf irbesartan meðferðar með eða án tíazið þvagræsilyfja nema blóðrúmmál sé leiðrétt áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.4).

Lyf sem innihalda aliskiren eða ACE-hemlar: Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Litíum: Við samtímis gjöf litíums og ACE-hemla hefur verið skýrt frá afturkræfri hækkun á litíumþéttni í sermi og eiturverkunum. Fram til þessa hefur örsjaldan verið greint frá svipuðum áhrifum af irbesartani. Einnig dregur tíazið úr úthreinsun litíums um nýru og hætta á eiturverkunum af litíum getur því aukist við notkun CoAprovel. Þess vegna er ekki ráðlagt að nota litíum og

CoAprovel saman (sjá kafla 4.4). Ef þessi samsetning er nauðsynleg er ráðlagt að fylgst sé vandlega með lítumgildum í sermi.

Lyf sem hafa áhrif á kalíum: Kalíumsparandi áhrif irbesartans draga úr kalíumtapi vegna hýdróklórtíazíð notkunar. Hins vegar mætti búast við að áhrif hýdróklórtíazíðs á kalíum í sermi væru aukin vegna áhrifa annarra lyfja sem tengjast kalíumtapi og lækkun kalíums í blóði (t.d. annarra þvagræsilyfja sem auka útskilnað kalíums, hægðalyfja, amfóterisíns, karbenoxólóns, penicillín-G natríumsalts). Með hliðsjón af notkun annarra lyfja sem bæla renín-angiótensín kerfið, má hins vegar búast við að samtímis notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltuppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem hækkað geta kalíumgildi í sermi (t.d. heparín natríums) geti valdið hækkun á kalíumþéttni í sermi. Hafa skal fullnægjandi eftirlit með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópum (sjá kafla 4.4).

Lyf sem röskun á kalíum í sermi hefur áhrif á: Ráðlagt er að mæla kalíum í sermi reglulega þegar CoAprovel er notað samtímis lyfjum sem kalíumröskun í sermi hefur áhrif á (t.d. dígtalisglýkósíðum og lyfjum við hjartsláttaróreglu).

Bólguþeyðandi gigtarlyf: Þegar angiótensín II blokkar eru gefnir samtímis bólguþeyðandi gigtarlyfjum (t.d. sértækum COX-2 hemlum, asetýlsalísýlsýru (> 3 g/sólarhring) og ósértækum bólguþeyðandi gigtarlyfjum) getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Eins og gildir um ACE-hemla getur samhliða notkun angiótensín-II blokka og bólguþeyðandi gigtarlyfja leitt til aukinnar hættu á skerðingu nýrnastarfsemi, þ.á.m. mögulegrar bráðrar nýrnabilunar, og aukningar á kalíum í sermi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa lélega nýrnastarfsemi fyrir. Þessa samsetningu á að nota með varúð, sérstaklega hjá öldruðum. Sjúklingar verða að vera í vökvaföfnvægi og íhuga þarf að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð er hafin og reglulega eftir það.

Repaglinid: irbesartan hefur möguleika á að hamla OATP1B1. Í klínískri rannsókn var greint frá því að irbesartan jók C_{max} 1,8-falt og AUC 1,3-falt fyrir repaglinid (hvarfefni OATP1B1) þegar gefið 1 klukkustund fyrir repaglinid. Í annarri rannsókn var ekki greint frá neinum lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum sem skiptu máli þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða. Þess vegna gæti þurft að aðlagða skammta sykursýkismeðferðar eins og repaglinids (sjá kafla 4.4).

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir við irbesartan: Í klínískum rannsóknum breyttust lyfjahvörf irbesartans ekki við samtímis gjöf hýdróklórtíazíðs. Irbesartan er fyrst og fremst umbrotið af CYP2C9 og í minna mæli með myndun glúkúróníðs. Engar marktækar milliverkanir komu fram sem tengdust lyfhrifum eða lyfjahvörfum við samtímis gjöf irbesartans og warfaríns, lyfs sem er umbrotið af CYP2C9. Áhrif efna sem hvetja CYP2C9, eins og t.d. rifampicín, á lyfjahvörf irbesartans hafa ekki verið könnuð. Lyfjahvörf dígoxíns breyttust ekki við samtímis gjöf irbesartans.

Viðbótarupplýsingar um milliverkanir við hýdróklórtíazíð: Eftirtalin lyf geta milliverkað við tíazíð þvagræsilyf séu þau notuð samtímis:

Alkóhól: aukin hætta á stöðubundnum lágþrýstingi getur komið fram;

Sykursýkilyf (til inntöku eða insúlín): Hugsanlega þarf að breyta skömmtum sykursýkilyfja (sjá kafla 4.4);

Kólestýramín og kólestipól resín: Frásog hýdróklórtíazíðs skerðist við samtímis gjöf jónaskipta-resína. CoAprovel á að taka að minnsta kosti einni klukkustund á undan eða fjórum klukkustundum á eftir þessum lyfjum;

Barksterar, ACTH: Elektrólýtatap, sérstaklega blóðkalíumskortur, getur aukist;

Dígtalisglýkósíðar: Kalíumskortur í blóði vegna tíazíðs eða magnesíumskortur geta komið af stað hjartsláttaróreglu af völdum dígtalisnotkunar (sjá kafla 4.4);

Bólgueryðandi gigtarlyf (NSAID): Samtímis notkun bólgueryðandi gigtarlyfja getur dregið úr þvagræsandi áhrifum, útskilnaði natríums í þvagi og blóðþrýstingslækkandi verkun tíazið þvagræsilyfja hjá sumum sjúklingum;

Aminur sem hafa áhrif á blóðþrýsting ((pressor amines) t.d. noradrenalin): Áhrif þrýstingsamína geta minnkað en þó ekki í þeim mæli að það útiloki notkun þeirra;

Vöðvaslakandi lyf sem ekki eru afskautandi (t.d. tubókúrarín): verkun vöðvaslakandi lyfja sem ekki eru afskautandi getur aukist við samtímis notkun hýdróklórtíaziðs;

Þvagsýrugigtarlyf: Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum þvagsýrugigtarlyfja þar sem hýdróklórtíazið getur hækkað sermipéttni þvagsýru. Nauðsynlegt getur verið að hækka skammta próbenesíðs eða súlfínprázóns. Samtímis notkun tíazið þvagræsilyfja getur aukið tíðni ofnæmis fyrir allópúrinóli;

Kalsíumsölt: Tíazið þvagræsilyf geta aukið kalsíumpéttni í sermi vegna minni útskilnaðar. Þurfi að gefa kalsíumuppbót eða kalsíumsparandi lyf (t.d. D-vítamín meðferð) skal fylgjast með kalsíumpéttni í sermi og breyta kalsíumskömmtum í samræmi við niðurstöður;

Carbamazepín: Samtímis notkun carbamazepíns og hýdróklórtíaziðs hefur verið tengd hættu á einkennum blóðnatríumlækkunar. Fylgjast á með blóðsöltum við þessa samtímis notkun. Ef þess er kostur á að nota þvagræsilyf úr öðrum lyfjaflokki.

Aðrar milliverkanir: Tíazið geta aukið blóðsykurshækkandi áhrif beta-blokka og diazóxíðs. Andkólnivirk lyf (t.d. atrópín, beperiden) geta aukið aðgengi þvagræsilyfja af tíaziðgerð með því að draga úr maga- og garnahreyfingum og seinka magatæmingu. Tíazið geta aukið hættu á aukaverkunum af völdum amantadíns. Tíazið geta dregið úr nýrnaútskilnaði krabbameinslyfja (t.d. cýklófosfamíðs og metótrexats) og aukið mergbælandi áhrif þeirra.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Angiótensín II blokkar

Ekki er mælt með notkun angiótensín-II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín-II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpun af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angiótensín-II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiótensín-II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiótensín-II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við.

Vitað er að notkun angiótensín-II blokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á föstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun) (sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angiótensín-II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angiótensín-II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Hýdróklórtíazíð

Takmörkuð reynsla er af notkun hýdróklórtíazíðs á meðgöngu, sérstaklega á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi. Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju. Samkvæmt verkunarmáta hýdróklórtíazíðs getur notkun lyfsins á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu dregið úr blóðflæði milli fylgju og fósturs og valdið áhrifum eins og gulu, truflun á blóðsaltajafnvægi og blóðflagnafæð.

Hýdróklórtíazíð á ekki að nota við meðgöngubjúg, meðgönguháþrýstingi eða yfirvofandi fæðingarkrampa vegna hættu á minnkuðu plasmarúmmáli og blóðflæðis um fylgju, án gagnlegra áhrifa á framgang sjúkdómsins.

Hýdróklórtíazíð á ekki að nota á meðgöngu við háþrýstingi af óþekktri orsök nema í sjaldgæfum tilvikum þegar önnur meðferð er ekki möguleg.

Þar sem CoAprovel inniheldur hýdróklórtíazíð er ekki mælt með notkun þess á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Skipta ætti yfir í aðra samsvarandi meðferð tímanlega fyrir ráðgerða þungun.

Brjóstagjöf

Angiótensín II blokkar

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun CoAprovel meðan á brjóstagjöf stendur er ekki mælt með notkun CoAprovel hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi notkunar meðan á brjóstagjöf stendur, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Ekki er þekkt hvort irbesartan/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá rottum sýna að irbesartan/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Hýdróklórtíazíð

Hýdróklórtíazíð skilst í litlu magni út í brjóstamjólk. Tíazíð í háum skömmtum sem veldur mikilli þvagræsingu geta hindrað mjólkurframleiðslu. Ekki er mælt með notkun CoAprovel meðan á brjóstagjöf stendur. Ef CoAprovel er notað meðan á brjóstagjöf stendur eiga skammtar að vera eins litlir og mögulegt er.

Frjósemi

Irbesartan hafði engin áhrif á frjósemi meðhöndlaðra rotta eða afkvæma þeirra í skömmtum sem eru allt að skömmtum sem framkalla fyrstu merki um eiturverkun hjá foreldrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Miðað við lyfhrif CoAprovel er talið ólíklegt að það hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Við akstur bifreiða eða stjórnun véla ætti að hafa í huga að í meðferð á of háum blóðþrýstingi verður stundum vart við sundl og þreytu.

4.8 Aukaverkanir

Samsetning með irbesartani/hýdróklórtíazíði

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem 898 sjúklingar með háþrýsting fengu ýmsa skammta af irbesartan/hýdróklórtíazíði (frá 37,5 mg/6,25 mg að 300 mg/25 mg) fundu 29,5% fyrir aukaverkunum. Algengustu aukaverkanirnar sem skýrt var frá voru sundl (5,6%), þreyta (4,9%),

ógleði/uppköst (1,8%) og óeðlileg þvaglát (1,4%). Auk þess var algengt að kæmi fram hækkun á blóðnitur (2,3%), kreatín kínasa (1,7%) og kreatíníni (1,1%) í þessari rannsókn.

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins og sem komu fram í samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

Tíðni aukaverkana sem taldar eru upp hér fyrir neðan er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir í samanburðarrannsóknum og aukaverkanir tilkynntar eftir markaðssetningu		
<i>Rannsóknaniðurstöður:</i>	Algengar:	aukning blóðniturs (BUN), kreatíníni og kreatínkínasa
	Sjaldgæfar:	lækkun á kalíum og natríum í sermi
<i>Hjarta:</i>	Sjaldgæfar:	yfirlið, lághrýstingur, hraður hjartsláttur, bjúgur
<i>Taugakerfi:</i>	Algengar:	sundl
	Sjaldgæfar:	réttstöðusundl
	Tíðni ekki þekkt:	höfuðverkur
<i>Eyru og völundarhús:</i>	Tíðni ekki þekkt:	suð fyrir eyrum
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:</i>	Tíðni ekki þekkt:	hósti
<i>Meltingarfæri:</i>	Algengar:	ógleði/uppköst
	Sjaldgæfar:	niðurgangur
	Tíðni ekki þekkt:	meltingartruflun, bragðtruflun
<i>Nýru og þvagfæri:</i>	Algengar:	óeðlileg þvaglát
	Tíðni ekki þekkt:	skert nýrnastarfsemi, þar með talin einstök tilvik nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>	Sjaldgæfar:	bjúgur á útlimum
	Tíðni ekki þekkt:	liðverkir, vöðvaverkir
<i>Efnaskipti og næring:</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðkalíumhækkun
<i>Æðar:</i>	Sjaldgæfar:	andlitsroði
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	Algengar:	þreyta
<i>Önæmiskerfi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	ofnæmistilvik svo sem ofsabjúgur, útbrot, ofsakláði
<i>Lifur og gall:</i>	Sjaldgæfar:	gula
	Tíðni ekki þekkt:	lifrabólga, óeðlileg lifrastarfsemi
<i>Æxlunarfæri og brjóst:</i>	Sjaldgæfar:	kynlífsvandamál, breytingar á kynhvöt

Viðbótarupplýsingar vegna hvors innihaldsefnis fyrir sig: Auk þeirra aukaverkana sem taldar eru upp hér að framan fyrir samsetta lyfið hefur verið greint frá öðrum aukaverkunum vegna annars hvors innihaldsefnanna og geta þær hugsanlega einnig verið aukaverkanir CoAprovel. Í töflu 2 og 3 eru aukaverkanir taldar upp sem greint hefur verið frá vegna einstakra innihaldsefna CoAprovel.

Tafla 2: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun irbesartans eins sér		
<i>Blóð og eitlar:</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðleysi, blóðflagnafæð
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	Sjaldgæfar:	brjóstverkur
<i>Önæmiskerfi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	bráðafnæmisviðbrögð þ.á m. bráðafnæmislost
<i>Efnaskipti og næring:</i>	Tíðni ekki þekkt:	blóðsykurslækkun
<i>Meltingarfæri:</i>	Mjög sjaldgæfar:	ofsabjúgur í görnum

Tafla 3: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun hýdróklórótíaziðs eins sér		
<i>Rannsóknaniðurstöður:</i>	Tíðni ekki þekkt:	truflun á saltajafnvægi (þ.m.t. lækkun á kalíum í blóði og lækkun á natríum í blóði, sjá kafla 4.4), þvagsýrudreyri, sykurmiga, blóðsykurshækkun, hækkun á kólesteróli og þriglýseríðum
<i>Hjarta:</i>	Tíðni ekki þekkt:	hjartsláttartruflanir
<i>Blóð og eitlar:</i>	Tíðni ekki þekkt:	vanmyndunarblóðleysi, beinmergsbæling, hlutleysiskyrningafæð / kyrningafæð, rauðalosblóðleysi, hvítkornafæð, blóðflagnafæð
<i>Taugakerfi:</i>	Tíðni ekki þekkt:	svimi, náladofi, vægur svimi, eirðarleysi
<i>Augu:</i>	Tíðni ekki þekkt:	tímabundin þokusýn, gulsýni, bráð nærsýni og afleidd (secondary) bráð þrönghornsgláka, vökvæðun í æðu
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:</i>	Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	brátt andnauðarheilkenni (ARDS) (sjá kafla 4.4) andnauð (þ.m.t. lungnabólga (pneumonitis) og lungnabjúgur)
<i>Meltingarfæri:</i>	Tíðni ekki þekkt:	brísbólga, lystarleysi, niðurgangur, hægðatregða, magaerting, munnvatnskirtlabólga, minnkuð matarlyst
<i>Nýru og þvagsfæri:</i>	Tíðni ekki þekkt:	millivefsbólga í nýrum, vanstarfsemi nýrna
<i>Húð og undirhúð:</i>	Tíðni ekki þekkt:	bráðaofnæmi, drep í húðþekju, æðabólga með drep (æðabólga, æðabólga í húð), húðviðbrögð sem líkjast rauðum úlfum, endurvakning rauðra úlfa, ljósnæmi, útbrot, ofsakláði
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>	Tíðni ekki þekkt:	þröttleysi, vöðvakrampar
<i>Æðar:</i>	Tíðni ekki þekkt:	stöðubundinn lágþrýstingur
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	Tíðni ekki þekkt:	sótthiti
<i>Lifur og gall:</i>	Tíðni ekki þekkt:	gula (intrahepatic cholestatic jaundice)
<i>Geðræn vandamál:</i>	Tíðni ekki þekkt:	þunglyndi, svefntruflanir
<i>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)</i>	Tíðni ekki þekkt:	húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein)

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirbyggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hýdróklórótíaziðs og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

Skammtaháðar aukaverkanir hýdróklórótíaziðs (einkum truflanir á saltbúskap) geta aukist þegar verið er að stilla skammt hýdróklórótíaziðs.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar sérstakar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um meðferð CoAprovel ofskömmtnunar. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita stuðnings- og einkennameðferð. Meðferð er háð tímanum sem liðinn er frá því lyfið var tekið og hve einkennin eru alvarleg. Mælt er með því að gefa uppsölulyf og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð gegn ofskömmtnun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Gera skal tíðar mælingar á elektrólýtum og kreatíníni í sermi. Lækki blóðþrýstingur skal láta sjúkling liggja á bakinu og gefa salt- og vökvauppbót strax.

Líklegustu einkenni irbesartan ofskömmtnunar eru talin vera lágþrýstingur og hraður hjartsláttur; hægsláttur getur einnig komið fram.

Ofskömmtnun hýdróklórtíazíðs er tengd elektrólýtatapi (kalíum-, klóríð- og natríumskortur í blóði) og vökvaskorti vegna of mikillar þvagræsingar. Algengasta vísbending og einkenni um ofskömmtnun eru ógleði og svefnhöfði. Kalíumskortur í blóði getur valdið sinadrætti og/eða aukið hjartsláttartruflanir tengdar samtímis notkun dígitalisglýkósíða eða sumra lyfja sem notuð eru við hjartsláttartruflunum.

Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun. Ekki er vitað að hve miklu leyti hýdróklórtíazíð skilst út með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: angíótensín-II blokkar í blöndum með þvagræsilyfjum
ATC-flokkur: C09DA04.

Verkunarháttur

CoAprovel inniheldur blöndu af angíótensín-II blokka, irbesartani, og tíazíð þvagræsilyfi, hýdróklórtíazíði. Blanda þessara efna hefur samverkandi blóðþrýstingslækkandi áhrif og lækkar blóðþrýstingur meira en þegar annað hvort efnið er notað eitt sér.

Irbesartan er öflugur, sértækur angíótensín-II (gerð AT₁) blokki, virkur eftir inntöku. Lyfið er talið blokka alla verkun angíótensíns-II sem tengist AT₁ viðtaka, án tillits til uppruna eða myndunarferils angíótensíns-II. Sértæk blokkun angíótensíns-II (AT₁) viðtaka leiðir til aukinnar plasmabéttni reníns og angíótensíns-II og lækkunar á plasmabéttni aldósteróns. Kalíumbéttni í sermi breytist óverulega við töku irbesartans eins sér í ráðlögðum skömmtnum hjá sjúklingum sem ekki eru í hættu að fá elektrólýta-röskun (sjá kafla 4.4 og 4.5). Irbesartan hamlar ekki ACE (kínínasa-II), ensími sem leiðir af sér angíótensín-II og brýtur einnig bradykínín niður í óvirk umbrotsefni. Irbesartan þarf ekki að umbrotna til þess að verða virkt.

Hýdróklórtíazíð er tíazíð þvagræsilyf. Blóðþrýstingslækkandi verkun tíazíð þvagræsilyfja er ekki að fullu þekkt. Tíazíð hafa áhrif á endurupptöku elektrólýta í nýrnapiplum og auka þannig með beinum hætti útskilnað natríums og klóríðs um það bil jafn mikið. Vegna þvagræsandi áhrifa hýdróklórtíazíðs minnkar plasmarúmmál, plasmavirkni reníns og aldósterónseyting eykst en við það eykst kalíum í þvagi og bikarónat og kalíum í sermi minnkar. Líklegt er að við samtímis gjöf irbesartans sem bælir renín-angíótensín-aldósterón kerfið sé komið í veg fyrir kalíumtap sem verður fyrir áhrif þessara þvagræsilyfja. Þvagræsandi áhrif hýdróklórtíazíðs hefjast innan 2 klst. og hámarksverkun næst eftir um 4 klst. en verkun varir í um 6-12 klst.

Við blöndu hýdróklórtíazíðs og irbesartans í meðferðarskömmtnum leggjast skammtaháð blóðþrýstingslækkandi áhrif hvors um sig saman. Ef 12,5 mg af hýdróklórtíazíði er bætt við 300 mg skammt af irbesartani einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum, þegar ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi með 300 mg skammti af irbesartani einu sér, verður frekari lækkun á þanbilsþrýstingi við lágmarksáhrif lyfsins ((trough) (24 klst. eftir gjöf)) og nemur hún 6,1 mm Hg, leiðrétt m.t.t.

lyfleysu. Heildaráhrif sem fengust af blöndu 300 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði var lækkun slagbils-/þanbilsþrýstings um allt að 13,6/11,5 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar (7 af 22 sjúklingum) benda til þess að sjúklingar sem ekki næst að meðhöndla með 300 mg/12,5 mg lyfjasamsetningunni svari hugsanlega meðferð þegar skammtur er aukinn í 300 mg/25 mg. Hjá þessum sjúklingum komu fram stigvaxandi blóðþrýstingslækkandi áhrif fyrir bæði slagbilsþrýsting og þanbilsþrýsting (13,3 og 8,3 mm Hg hvort um sig talið í sömu röð).

Við gjöf 150 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með vægan eða miðlungi mikinn háþrýsting varð lækkun á slagbils-/þanbilsþrýstingi við lágmarksáhrif lyfsins (24 klst. eftir gjöf) sem nam að meðaltali 12,9/6,9 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu. Hámarksáhrif náðust eftir 3-6 klst. Þegar mældur var blóðþrýstingur hjá sjúklingum með fótavist eftir töku 150 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði einu sinni á sólarhring var blóðþrýstingslækkun stöðug yfir 24 klst. tímabil og lækkaði slagbils-/þanbilsþrýstingur að meðaltali um 15,8/10,0 mm Hg, leiðrétt m.t.t. lyfleysu. Þegar mældur var blóðþrýstingur hjá sjúklingum með fótavist eftir gjöf 150 mg/12,5 mg skammts af CoAprovel var munur á lágmarksáhrifum að hámarksáhrifum 100%. Hlutfall lágmarksáhrifa/hámarksáhrifa (trough to peak) var 68% eftir gjöf CoAprovel 150 mg/12,5 mg þegar blóðþrýstingur var mældur með manséttumæli hjá sjúklingum við komu á læknaðstofu, en 76% eftir gjöf CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Þessi áhrif á 24 klst. tímabili héldust án mikillar lækkunar blóðþrýstings við hámarksáhrif og eru í samræmi við örugga og virka blóðþrýstinglækkun á tímabili milli skammta sem gefnir eru einu sinni á sólarhring.

Hjá þeim sjúklingum þar sem meðferð með 25 mg skammti af hýdróklórtíazíði einu sér hefur ekki reynst nægjanleg til að ná viðunandi stjórn blóðþrýstingi hefur slagbils-/þanbilsþrýstingur lækkað enn frekar um 11,1/7,2 mm Hg að meðaltali, leiðrétt m.t.t. lyfleysu, þegar irbesartan er bætt við meðferð.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif irbesartans í samsetningu með hýdróklórtíazíði koma í ljós strax eftir fyrsta skammtinn og eru orðin greinileg innan 1-2 vikna, en hámarksáhrif nást eftir 6-8 vikur. Í langtíma eftirfylgnirannsóknnum hafa áhrif irbesartans/hýdróklórtíazíðs haldist í meira en ár. Þótt það hafi ekki verið rannsakað sérstaklega varðandi CoAprovel, hefur háþrýstingur hvorki komið fram aftur við notkun irbesartans né hýdróklórtíazíðs.

Áhrif samsetningu irbesartans og hýdróklórtíazíðs á sjúkdómsástand og dauðsföll hafa ekki verið könnuð. Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að langtíma meðferð með hýdróklórtíazíði dregur úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum vegna þeirra.

Aldur og kyn hafa ekki áhrif á verkun CoAprovel. Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, svara háþrýstingssjúklingar af svörtum kynstofni greinilega mun verr irbesartan einlyfjameðferð. Þegar irbesartan er gefið samtímis lágum skömmtum af hýdróklórtíazíði (t.d. 12,5 mg á sólarhring) eru blóðþrýstingslækkandi áhrif hjá sjúklingum af svörtum kynstofni svipuð og hjá sjúklingum af hvítum kynstofni.

Verkun og öryggi

Virgni og öryggi CoAprovel sem upphafsmeðferð við verulegum háþrýstingi (skilgreint sem sitjandi þanbilsþrýstingur ≥ 110 mmHg) voru metin í 8 vikna fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með virku lyfi hjá samhlíða hópum. Alls var 697 sjúklingum slembiraðað í tvo hópa, í hlutföllunum 2, sem fengu annaðhvort irbesartan/hýdróklórtíazíð 150 mg/12,5 mg eða irbesartan 150 mg og var skammturinn aukinn kerfisbundið (systematically force-titrated) (áður en að svörun við lægri skammtinum hafði verið metin) eftir eina viku í irbesartan/hýdróklórtíazíð 300 mg/25 mg eða irbesartan 300 mg í sömu röð.

Karlmenn voru 58% af þýðinu í rannsókninni. Meðalaldur sjúklinga var 52,5 ár, 13% voru ≥ 65 ára og einungis 2% voru ≥ 75 ára. Tólf prósent (12%) sjúklinga voru með sykursýki, 34% voru með óhóflega blóðfituhækkun og algengasti hjarta- og æðakvillinn var stöðug hjartaöng hjá 3,5% sjúklinga.

Helsta markmið þessarar rannsóknar var að bera saman hlutfall sjúklinga þar sem náðst hafði stjórn á sitjandi þanbilsþrýstingi (sitjandi þanbilsþrýstingur < 90 mmHg) á 5. viku meðferðar. Hjá fjörtíu og sjö prósent (47,2%) sjúklinga sem fengu samsettu lyfjablönduna var lægsta gildi sitjandi þanbilsþrýstings < 90 mmHg borið saman við 33,2% sjúklinga á irbesartan einlyfjameðferð ($p = 0,0005$). Við upphaf rannsóknarinnar mældist blóðþrýstingur að meðaltali 172/113 mmHg í hvorum hóp fyrir sig og lækkun á sitjandi slagbils-/sitjandi þanbilsþrýstingi eftir fimm vikur var 30,8/24,0 mmHg hjá irbesartan/hýdróklórtíazíð hópnum og 21,1/19,3 mmHg hjá irbesartan hópnum ($p < 0,0001$).

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu samsettu lyfjablönduna voru svipaðar og hjá þeim sem fengu einlyfjameðferð hvað varðar gerð og tíðni. Meðan á 8 vikna meðferðinni stóð, var ekki greint frá neinum tilfellum af yfirliði hjá hvorum hópnum. Í hópnum sem fékk samsettu lyfjablönduna voru 0,6% með lágþrýsting og 2,8% sjúklinga með sundl sem aukaverkun, fyrir hópinn sem fékk einlyfjameðferð voru tölurnar 0% og 3,1% í sömu röð.

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE hemli og angiótensín II viðtakablokka rannsökuð. ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri. VA NEPHRON D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE hemla og angiótensín II viðtakablokka. Þess vegna skal ekki nota ACE hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE hemli eða angiótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli:

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hýdróklórtíazíðs og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli. Ein rannsókn tók til hóps sem náði yfir 71.533 tilvik um grunnfrumukrabbamein og 8.629 flöguþekjukrabbamein parað við 1.430.833 og 172.462 einstaklinga í viðmiðunarþýði, talið í sömu röð. Mikil notkun hýdróklórtíazíðs (≥ 50.000 mg uppsafnað) tengdist leiðréttu líkindahlutfalli (adjusted odds ratio (OR)) sem var 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumukrabbamein og 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skýr skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt sást fyrir bæði grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hýdróklórtíazíði: 633 tilvik um varakrabbamein parað við 63.067 einstaklinga í viðmiðunarþýði, þar sem notað var áhættumiðað úrtak (risk-set sampling strategy). Sýnt var fram á skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt með leiðréttu líkindahlutfalli OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sem jókst upp í OR 3,9 (3,0-4,9) við mikla notkun (~ 25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta uppsafnaðan skammt (~ 100.000 mg) (sjá einnig kafla 4.4).

5.2 Lyfjahvörf

Samtímis gjöf hýdróklórtíazíðs og irbesartans hefur ekki áhrif á lyfjahvörf hvors lyfs fyrir sig.

Frásög

Irbesartan og hýdróklórtíazíð verka við inntöku og umbrot er ekki nauðsynlegt fyrir virkni þeirra. Eftir inntöku CoAprovel er heildaraðgengi irbesartans 60-80% en 50-80% fyrir hýdróklórtíazíð. Fæða hefur ekki áhrif á aðgengi CoAprovel. Hámarksplasmaþéttni næst 1,5-2 klst. eftir inntöku irbesartans og 1-2,5 klst. eftir inntöku hýdróklórtíazíðs.

Dreifing

Binding irbesartans við plasmaprótein er um 96% og smávægileg binding er við blóðkorn. Dreifingarrúmmál irbesartans er 53-93 lítrar. Hýdróklórtíazíð er 68% próteinbundið í plasma og sýnilegt dreifingarrúmmál þess 0,83-1,14 l/kg.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf irbesartans eru línuleg og skammtaháð á skammtabilinu 10 til 600 mg. Við skammta yfir 600 mg eykst frásög eftir inntöku hlutfallslega minna; skýring á þessu er ekki þekkt. Heildarúthreinsun úr líkamanum er 157-176 ml/mín. og nýrnaúthreinsun er 3,0-3,5 ml/mín. Loka helmingunartími fyrir brothvarf irbesartans er 11-15 klst. Jafnvægi á plasmaþéttni næst innan 3 sólarhringa eftir að meðferð með einum skammti á sólarhring hefst. Takmarkað magn irbesartans safnast upp í plasma (< 20%) við endurtekna gjöf einu sinni á sólarhring. Í rannsókn kom fram dálítið hærri plasmaþéttni irbesartans hjá konum með háan blóðþrýsting. Þó kom enginn munur fram á helmingunartíma og uppsöfnun irbesartans. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá konum. Gildi AUC og C_{max} fyrir irbesartan reyndust einnig dálítið hærri hjá öldruðum (≥ 65 ára) en hjá yngri sjúklingum (18-40 ára). Þrátt fyrir það breyttist lokahelmingunartími óverulega. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum. Meðal helmingunartími hýdróklórtíazíðs í plasma er talinn vera 5-15 klst.

Umbrot

Eftir inntöku ^{14}C -irbesartans eða gjöf í bláæð, má rekja 80-85% af geislamerktu lyfi í plasma til irbesartans á óbreyttu formi. Irbesartan umbrotnar í lifur með glúkúróníð samtengingu og oxun. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er irbesartan glúkúróníð (u.þ.b. 6%). *In vitro* rannsóknir benda til þess að oxun irbesartans sé fyrst og fremst með cytókrom P450-ensíminu CYP2C9; ísóensímið CYP3A4 hefur óveruleg áhrif.

Brotthvarf

Brotthvarf irbesartans og umbrotsefna þess er bæði með galli og um nýru. Eftir annaðhvort inntöku á ^{14}C -irbesartani eða gjöf í bláæð, kemur um 20% af geislamerktu efni fram í þvagi, en afgangurinn í hægðum. Minna en 2% af skammti skilst út með þvagi sem irbesartan á óbreyttu formi. Hýdróklórtíazíð umbrotnar ekki en skilst fljótt út um nýru. Að minnsta kosti 61% af innteknum skammti skilst út á óbreyttu formi innan 24 klst. Hýdróklórtíazíð fer yfir fylgju en ekki yfir blóð-heila þröskuldinn og það skilst út í brjóstamjólki.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá þeim sem gangast undir blóðskilun, breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Irbesartan skilst ekki út með blóðskilun. Hjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun < 20 ml/mín. lengist brotthvarfshelmingunartími fyrir hýdróklórtíazíð í 21 klst.

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða meðalvæga skorpulifur breytast lyfjahvarfastuðlar irbesartans óverulega. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Irbesartan/hýdróklórtíazíð

Niðurstöður rannsókna á rottum og makakíöpum sem stóðu í allt að 6 mánuði sýndu að gjöf samsetningarinnar hvorki jók einhver af áður tilkynntum eituráhrifum hvors virka efnisins fyrir sig né leiddi til nýrra eituráhrifa. Að auki komu ekki fram nein eiturefnafræðileg samverkandi áhrif.

Engin merki um stökkbreytingar eða litningagalla komu fram við samtímis gjöf irbesartans/hýdróklórtíazíðs. Möguleg krabbameinsvaldandi áhrif við samtímis gjöf irbesartans og hýdróklórtíazíðs hafa ekki verið könnuð í dýrarannsóknum.

Áhrif irbesartan/hýdróklórtíazíð samsetningarinnar á frjósemi hafa ekki verið metin í dýrarannsóknum. Engin vansköpunarvaldandi áhrif komu fram hjá rottum sem fengu samsetningu irbesartans og hýdróklórtíazíðs í skömmum sem ollu eiturverkunum hjá móðurdýri.

Irbesartan

Háir skammtar af irbesartani ollu lækkun á gildum rauðra blóðkorna í forklínískum rannsóknum á öryggi. Við mjög háa skammta jókst hrörnun í nýrum (svo sem millivefsbólga nýra, pípluþan, píplulútsækni (basophilic tubules), aukin plasmabéttni þvagefnis og kreatínins) hjá rottum og makakíöpum sem er talin vera vegna blóðþrýstingslækkandi áhrifa irbesartans sem leiddi til minna gegnflæðis um nýrun. Að auki jók irbesartan vefjaauka/ofvöxt nærgauklafruma (juxtaglomerular cells). Talið er að þessar breytingar séu vegna lyfjafræðilegra áhrifa irbesartans og hafi litla klíníska þýðingu.

Engin merki voru um stökkbreytingar, litningagalla eða krabbameinsvaldandi áhrif.

Engin áhrif á frjósemi og æxlun komu fram í rannsóknum á karl- og kvenrottum. Dýrarannsóknir með irbesartani sýndu skammvinn eituráhrif (aukna holmyndun í nýrnaskjóðum, þvagpípuþan eða húðbeðsbjúg) hjá rottufóstrum sem gengu til baka eftir fæðingu. Hjá kaninum varð fösturlát eða snemmkomin fösturvisnun (resorption) við skammta sem ollu umtalsverðum eiturverkunum hjá móðurdýri, að meðtöldu dauðsfalli. Engin vansköpunarvaldandi áhrif komu fram, hvorki hjá rottum né kaninum. Dýrarannsóknir benda til að geislamerkt irbesartan greinist hjá afkvæmum rotta og kanína. Irbesartan skilst út með mjólk hjá mjólkandi rottum.

Hýdróklórtíazíð

Tvívæðar vísbendingar um eiturverkun á erfðaeefni eða krabbameinsvaldandi áhrif hafa komið fram í nokkrum rannsóknamódelum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:
Laktósa mónóhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Kroskarmellósanatríum
Forgelatíneruð sterkja
Sílikon tvíoxíð
Magnesíumsterat
Rautt og gult járnnoxíð

Filmuhúð:
Laktósa mónóhýdrat
Hýprómellósa
Títantvíoxíð
Macrogol 3350
Rautt og svart járnoxíð
Carnauba vax

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Öskjur með 14 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 28 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 30 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 56 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 84 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 90 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 98 filmuhúðuðum töflum í PVC/PVDC/álþynnum.
Öskjur með 56 x 1 filmuhúðaðri töflu í PVC/PVDC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. janúar 2004

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. október 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS>**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN
VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ER ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg töflur
irbesartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: irbesartan 150 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósamónóhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur
28 töflur
56 töflur
56 x 1 töflur
98 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg töflur
irbesartan/hýdróklórtíazið

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

14 - 28 - 56 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

56 x 1 töflur:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR****1. HEITI LYFS**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg töflur
irbesartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: irbesartan 300 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósamónóhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur
28 töflur
56 töflur
56 x 1 töflur
98 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

FYRNIST

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

CoAprovel 300 mg/12,5 mg töflur
irbesartan/hýdróklórtíazið

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

14 - 28 - 56 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

56 x 1 töflur:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR****1. HEITI LYFS**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
irbesartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: irbesartan 150 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósamónóhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

FYRNIST

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg töflur
irbesartan/hýdróklórtíazið

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

30 - 56 x 1 - 90 töflur:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR****1. HEITI LYFS**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur
irbesartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: irbesartan 300 mg og hýdróklórtíazíð 12,5 mg

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósamónóhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

FYRNIST

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

CoAprovel 300 mg/12,5 mg töflur
irbesartan/hýdróklórtíazið

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

30 - 56 x 1 - 90 töflur:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR****1. HEITI LYFS**

CoAprovel 300 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
irbesartan/hýdróklórtíazíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: irbesartan 300 mg og hýdróklórtíazíð 25 mg

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Inniheldur einnig laktósamónóhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

FYRNIST

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CoAprovel 300 mg/25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

CoAprovel 300 mg/25 mg töflur
irbesartan/hýdróklórtíazið

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi Winthrop Industrie

3. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 töflur:

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

30 - 56 x 1 - 90 töflur:

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

CoAprovel 150 mg/12,5 mg töflur irbesartan/hýdróklórtíazíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- ☐ Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- ☐ Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- ☐ Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- ☐ Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CoAprovel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CoAprovel
3. Hvernig nota á CoAprovel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CoAprovel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CoAprovel og við hverju það er notað

CoAprovel er blanda tveggja virkra efna, irbesartans og hýdróklórtíazíðs.

Irbesartan tilheyrir flokki lyfja sem þekkt eru undir heitinu angítensín-II blokkar. Angítensín-II er efni sem myndast í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi. Irbesartan hindrar bindingu angítensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar.

Hýdróklórtíazíð tilheyrir flokki lyfja (svonefndum tíazíð þvagræsilyfjum) sem auka þvagútskilnað úr líkamanum og hafa þannig blóðþrýstingslækkandi áhrif.

Þessi tvö virku efni í CoAprovel vinna saman og lækka blóðþrýsting meira en þegar þau eru notuð ein sér.

CoAprovel er notað til meðferðar á of háum blóðþrýstingi þegar meðferð með irbesartani eða hýdróklórtíazíði einu sér hefur ekki gefið viðunandi blóðþrýstingsstjórn.

2. Áður en byrjað er að nota CoAprovel

Ekki má nota CoAprovel

- ☐ ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með **ofnæmi** fyrir hýdróklórtíazíði eða fyrir einhverjum öðrum lyfjum sem eru súlfonamíðafleiður
- ☐ eftir **þriðja mánuð meðgöngu**. (Einnig er betra að forðast notkun CoAprovel snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu).
- ☐ ef þú ert með **alvarlega lifrar- eða nýrnasjúkdóma**
- ☐ ef þú átt í **erfiðleikum með þvaglát**
- ☐ ef lækinn metur að þú hafir **langvarandi há kalsíum eða lág kalíum gildi í blóði**
 - **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Látið lækinn vita áður en CoAprovel er notað og ef eitthvert af eftirtöldu á við um þig:

- ef þú ert með **mikil uppköst eða niðurgang**

- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm** eða ert með **ígrætt nýra**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú ert með **lifrarsjúkdóm**
- ef þú ert með **sykursýki**
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölví, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki
- ef þú ert með **rauða úlfa** (einnig þekkt sem lúpus eða helluroði)
- ef þú ert með **frumkomið aldósterónheilkenni** (ástand sem tengist of mikilli framleiðslu aldósterónhormóns, sem veldur uppsöfnun natríums og þar af leiðandi hækkun blóðþrýstings)
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - aliskiren.
- ef þú færð **húðkrabbamein eða óvænta húðskemmd** meðan á meðferð stendur. Meðferð með hýdróklórtíazíði, einkum við langtímanotkun stórra skammta, getur aukið hættu á sumum gerðum af húð- eða varakrabbameini (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli). Þú skalt vernda húðina gegn sólarljósi og UV geislum á meðan þú tekur CoAprovel
- ef þú hefur einhvern tíma áður tekið hýdróklórtíazíð og fundið fyrir öndunar- eða lungnavandamálum (þ.m.t. bólgu eða vökvasöfnun í lungum). Ef mikil mæði eða öndunarerfiðleikar koma fram eftir töku CoAprovel á að leita læknaaðstoðar tafarlaust.

Hugsanlegt er að lækningin rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Leitaðu ráða hjá lækningunni ef þú færð kviðverki, ógleði, uppköst eða niðurgang eftir að þú tekur CoAprovel. Lækningin mun taka ákvörðun um frekari meðferð. Ekki hætta sjálf/-ur að taka CoAprovel.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota CoAprovel“.

Láttu lækningu vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun CoAprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

Þú átt einnig að segja lækningunni frá því:

- ☐ ef þú ert á **saltsnauðu fæði**
 - ef þú finnur fyrir einkennum eins og **óeðlilegum þorsta, munnþurrki, almennu þróttleysi, sljóleika, vöðvaverkjum** eða **sinadrætti, ógleði, uppköstum** eða **óeðlilega hröðum hjartslætti**, en það getur verið merki um of mikil áhrif af hýdróklórtíazíði (innihaldsefni í CoAprovel)
 - ef þú finnur fyrir að **húðin verður viðkvæmari fyrir sólinni** með einkennum sólbruna (svo sem roða, kláða, þota eða blöðrumyndun) sem á sér stað hraðar en venjulega
- ☐ ef þú þarft að fara í **skurðaðgerð** eða **svæfingu**
 - ef þú finnur fyrir **sjónskerðingu eða verk í öðru eða báðum augum** meðan á töku CoAprovel stendur. Þetta gætu verið einkenni vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) eða aukins þrýstings í auganu (gláka) og getur komið fram innan nokkurra tíma (klukkustunda) eða vikna frá töku CoAprovel. Þetta getur valdið varanlegu sjónleysi ef ómeðhöndlað. Ef þú hefur áður fengið ofnæmi fyrir penicillini eða sulfónamíði getur þú verið í meiri hættu á að fá þetta. Þú skalt hætta meðferð með CoAprovel og leita tafarlaust til lækis.

Vegna hýdróklórtíazíð innihalds lyfsins geta niðurstöður úr lyfjaprófum orðið jákvæðar.

Börn og unglingar

CoAprovel á ekki að nota handa börnum og unglingum (yngri en 18 ára).

Notkun annarra lyfja samhliða CoAprovel

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þvagræsandi lyf eins og hýdróklórtíazíð, sem er í CoAprovel, geta haft áhrif á önnur lyf. Lyf sem innihalda litíum á ekki að taka samtímis CoAprovel nema undir nákvæmu eftirliti læknis.

Vera má að lækinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir: Ef þú notar ACE hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota CoAprovel“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Þú gætir þurft að fara í blóðprufu ef þú tekur:

- kalíumuppbót
- saltuppbót sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf eða önnur þvagræsilyf (vatnslosandi töflur)
- sum hægðalyf
- lyf við þvagsýrugigt
- lækningalega skammta af D-vítamíni
- lyf sem hafa áhrif á hjartsláttartíðni
- lyf við sykursýki (lyf til inntöku eins og repaglinid eða insúlín)
- carbamazepín (lyf við flogaveiki)

Það er einnig mikilvægt að láta lækinn vita ef þú notar önnur lyf sem lækka blóðþrýsting, stera, krabbameinslyf, verkjalyf, lyf við liðagigt eða kólestryamín og kolestipól resín til að lækka kólesteról í blóði.

Notkun CoAprovel með mat eða drykk

CoAprovel má taka með eða án matar.

Ef þú drekkur áfengi meðan þú ert á meðferð með CoAprovel gætir þú fundið fyrir auknum svima einkum þegar þú stendur upp úr sitjandi stöðu, vegna hýdróklórtíazíðs innihalds í lyfinu.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Meðganga

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka CoAprovel áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað CoAprovel. Ekki er mælt með notkun CoAprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstagjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstagjöf. Ekki er mælt með notkun CoAprovel hjá mæðrum sem eru með börn á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Akstur og notkun véla:

Ólíklegt er talið að CoAprovel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Þó getur stöku sinnum orðið vart við svima eða þreytu þegar verið er að meðhöndla háan blóðþrýsting. Ef þú færð þessi einkenni skaltu ræða við lækinn áður en reynt er að aka eða stjórna stórum vélum.

CoAprovel inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

CoAprovel inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á CoAprovel

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skömmtun

Ráðlagður skammtur af CoAprovel er ein eða tvær töflur á sólarhring. Í flestum tilvikum mun lækinn ávísar CoAprovel þegar fyrri meðferð lækkaði blóðþrýstinginn ekki nægjanlega mikið. Lækinn mun segja þér hvernig þú átt að skipta af fyrri meðferð yfir í CoAprovel.

Aðferð við lyfjagjöf

CoAprovel er til inntöku. Gleypið töflurnar með nægum vökva (t.d. fullu vatnsglasi). Þú getur tekið CoAprovel með eða án matar. Reyndu að taka skammtinn á svipuðum tíma á hverjum degi. Mikilvægt er að þú haldir áfram að taka CoAprovel þar til lækinn ákveður annað.

Hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun ætti að nást 6-8 vikum eftir að meðferð hefst.

Ef notaður er stærri skammtur af CoAprovel en mælt er fyrir um:

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysi skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

Börn eiga ekki að taka CoAprovel

CoAprovel á ekki að gefa börnum yngri en 18 ára að aldri. Ef barn gleypir einhverjar töflur, á að hafa samband við lækni tafarlaust.

Ef gleymist að taka CoAprovel:

Ef þú af slysi gleymir að taka sólarhringsskammt, skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammta sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar aukaverkanir geta reynst alvarlegar og getur þurft að meðhöndla.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð á húð (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundna bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum sem taka irbesartan.

Ef þú færð eitthvert ofantaldra einkenna eða ef þú átt erfitt með öndun skaltu hætta töku CoAprovel og leita tafarlaust til læknis.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem fengu CoAprovel meðferð voru:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ógleði/uppköst
- óeðlileg þvaglát
- þreyta
- svimi (þar með talið þegar risið er upp úr liggjandi eða sitjandi stöðu)
- blóðrannsóknir geta sýnt aukið magn ensíms (kreatínínasa), sem er mælikvarði á vöðva- og hjartastarfsemi eða aukið magn efna (blóðnitur og kreatínín í blóði) sem eru mælikvarði á starfsemi nýrna.

Ef einhver þessara aukaverkana valda þér óþægindum skaltu hafa samband við lækinn

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- niðurgangur
- lágur blóðþrýstingur
- yfirlið
- hraðari hjartsláttur
- andlitsroði
- bólga
- minnkuð kyngeta (vandamál við kynlíf)
- hugsanlega sýna blóðrannsóknir kalíum- og natríumskort.

Ef einhver þessara aukaverkana valda þér óþægindum skaltu hafa samband við lækinn

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu CoAprovel

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum CoAprovel. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: höfuðverkur, suð fyrir eyrum, hósti, truflanir á bragðskyni, meltingartruflanir, verkir í liðum og vöðvum, óeðlileg lifrarstarfsemi og skert nýrnastarfsemi, aukið magn kalíums í blóðinu og ofnæmi svo sem útbrot, ofsakláði, bólga í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

Eins og við á um öll lyf sem innihalda tvö virk efni er ekki hægt að útiloka að aukaverkanir komi fram af hvoru efni fyrir sig.

Aukaverkanir sem tengjast irbesartani einu og sér

Auk framangreindra aukaverkana hefur einnig verið tilkynnt um verk fyrir brjósti, veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost), fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna (blóðfrumur sem eru bráðnauðsynlegar fyrir storknun blóðs) og lág gildi blóðsykurs.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): ofsabjúgur í görnum: bólga í meltingarvegi sem lýsir sér með kviðverkjum, ógleði, uppköstum og niðurgangi.

Aukaverkanir sem tengjast hýdróklórtíazíði einu sér

Lystarleysi; óþægindi í maga; magakrampar; hægðatregða; gula (gullitun húðar og/eða hvítu í augum); brisbólga, sem lýsir sér sem verulegur verkur ofarlega í kvið, oft með ógleði og uppköstum; svefntruflanir; þunglyndi; þokusýn; skortur á hvítum blóðkornum, sem getur leitt til tíðra sýkinga, sótthiti; fækkun blóðflagna (blóðfrumur, nauðsynlegar fyrir storknun blóðsins), fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi) sem einkennist af þreytu, höfuðverk, mæði við líkamsáreynslu, svima og fölu útliti; nýrnasjúkdómur; lungnasjúkdómur þar með talið lungnabólga og vökvasöfnun í lungum; aukin viðkvæmni húðar fyrir sól; bólga í æðum; húðsjúkdómur sem einkennist af húðflögnun út um allan líkamann; rauðir úlfar (helluroði), sem einkennist af útbrotum sem geta verið í andliti, á hálsi og í hársverði; ofnæmisviðbrögð; máttleysi og vöðvakrampar; breytt hjartsláttartíðni; lágþrýstingur eftir breytt er um líkamsstöðu; bólga í munnvatnaskirtlum; há blóðsykursgildi; sykur í þvagi; hækkun á sumum tegundum blóðfitu; hátt gildi þvagsýru í blóði, sem getur valdið þvagsýrugigt.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Brátt andnauðarheilkenni (einkenni eru m.a. mæði, hiti, slappleiki og rugl).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Húð- og varakrabbamein (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli), sjónsviðsskerðing eða verkur í augunum vegna aukins þrýstings (hugsanleg einkenni vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) eða bráðrar þrönghornsgláku).

Vitað er að aukaverkanir sem tengjast hýdróklórtíazíði geta aukist með auknum skammti af hýdróklórtíazíði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CoAprovel

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og þynnunni á eftir fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CoAprovel inniheldur

- ☐ Virku innihaldsefnin eru irbesartan og hýdróklórtíazið. Hver CoAprovel 150 mg/12,5 mg tafla inniheldur 150 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíaziði.
- ☐ Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, kroskarmellósanatríum, laktósamónóhýdrat, magnesíumsterat, kísiltvíoxíðkvoða, forgelatíneruð maíssterkja, rautt og gult járnoxíð (E172). Sjá kafla 2 „CoAprovel inniheldur laktósa“.

Lýsing á útliti CoAprovel og pakkningastærðir

CoAprovel 150 mg/12,5 mg töflur eru ferskjulitaðar, kúptar, sporöskjulaga með upphleyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2775 greypt í hina hliðina.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg töflur eru í þynnupökkum með 14, 28, 56 eða 98 töflum. Einnig eru stakskammta þynnupakkningar með 56 x 1 töflu fáanlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 942480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

CoAprovel 300 mg/12,5 mg töflur irbesartan/hýdróklórtíazíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- ☐ Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- ☐ Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- ☐ Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- ☐ Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CoAprovel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CoAprovel
3. Hvernig nota á CoAprovel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CoAprovel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CoAprovel og við hverju það er notað

CoAprovel er blanda tveggja virkra efna, irbesartans og hýdróklórtíazíðs.

Irbesartan tilheyrir flokki lyfja sem þekkt eru undir heitinu angíótensín-II blokkar. Angíótensín-II er efni sem myndast í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi. Irbesartan hindrar bindingu angíótensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar.

Hýdróklórtíazíð tilheyrir flokki lyfja (svonefndum tíazíð þvagræsilyfjum) sem auka þvagútskilnað úr líkamanum og hafa þannig blóðþrýstingslækkandi áhrif.

Þessi tvö virku efni í CoAprovel vinna saman og lækka blóðþrýsting meira en þegar þau eru notuð ein sér.

CoAprovel er notað til meðferðar á of háum blóðþrýstingi þegar meðferð með irbesartani eða hýdróklórtíazíði einu sér hefur ekki gefið viðunandi blóðþrýstingsstjórn.

2. Áður en byrjað er að nota CoAprovel

Ekki má nota CoAprovel

- ☐ ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með **ofnæmi** fyrir hýdróklórtíazíði eða fyrir einhverjum öðrum lyfjum sem eru súlfonamíðafleiður
- ☐ eftir **þriðja mánuð meðgöngu**. (Einnig er betra að forðast notkun CoAprovel snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu).
- ☐ ef þú ert með **alvarlega lifrar- eða nýrnasjúkdóma**
- ☐ ef þú átt í **erfiðleikum með þvaglát**
- ☐ ef lækinn metur að þú hafir **langvarandi há kalsíum eða lág kalíum gildi í blóði**
 - **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Látið lækinn vita áður en CoAprovel er notað og ef eitthvert af eftirtöldu á við um þig:

- ef þú ert með **mikil uppköst eða niðurgang**

- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm** eða ert með **ígrætt nýra**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú ert með **lifrarsjúkdóm**
- ef þú ert með **sykursýki**
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölví, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki
- ef þú ert með **rauða úlfa** (einnig þekkt sem lúpus eða helluroði)
- ef þú ert með **frumkomið aldósterónheilkenni** (ástand sem tengist of mikilli framleiðslu aldósterónhormóns, sem veldur uppsöfnun natríums og þar af leiðandi hækkun blóðþrýstings)
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - aliskiren.
- ef þú færð **húðkrabbamein eða óvænta húðskemmd** meðan á meðferð stendur. Meðferð með hýdróklórtíazíði, einkum við langtímanotkun stórra skammta, getur aukið hættu á sumum gerðum af húð- eða varakrabbameini (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli). Þú skalt vernda húðina gegn sólarljósi og UV geislum á meðan þú tekur CoAprovel
- ef þú hefur einhvern tíma áður tekið hýdróklórtíazíð og fundið fyrir öndunar- eða lungnavandamálum (þ.m.t. bólgu eða vökvasöfnun í lungum). Ef mikil mæði eða öndunarerfiðleikar koma fram eftir töku CoAprovel á að leita lækni aðstoðar tafarlaust.

Hugsanlegt er að lækinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Leitaðu ráða hjá lækni þínu ef þú færð kviðverk, ógleði, uppköst eða niðurgang eftir að þú tekur CoAprovel. Lækinn mun taka ákvörðun um frekari meðferð. Ekki hætta sjálf/-ur að taka CoAprovel.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota CoAprovel“.

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun CoAprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

Þú átt einnig að segja lækni þínu frá því:

- ☐ ef þú ert á **saltsnauðu fæði**
 - ef þú finnur fyrir einkennum eins og **óeðlilegum þorsta, munnþurrki, almennu þróttleysi, sljóleika, vöðvaverkjum** eða **sinadrætti, ógleði, uppköstum** eða **óeðlilega hröðum hjartslætti**, en það getur verið merki um of mikil áhrif af hýdróklórtíazíði (innihaldsefni í CoAprovel)
 - ef þú finnur fyrir að **húðin verður viðkvæmari fyrir sólinni** með einkennum sólbruna (svo sem roða, kláða, þota eða blöðrumyndun) sem á sér stað hraðar en venjulega
- ☐ ef þú þarft að fara í **skurðaðgerð** eða **svæfingu**
 - ef þú finnur fyrir **sjónskerðingu eða verk í öðru eða báðum augum** meðan á töku CoAprovel stendur. Þetta gætu verið einkenni vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) eða aukins þrýstings í auganu (gláka) og getur komið fram innan nokkurra tíma (klukkustunda) eða vikna frá töku CoAprovel. Þetta getur valdið varanlegu sjónleysi ef ómeðhöndlað. Ef þú hefur áður fengið ofnæmi fyrir penicillini eða sulfónamíði getur þú verið í meiri hættu á að fá þetta. Þú skalt hætta meðferð með CoAprovel og leita tafarlaust til læknis.

Vegna hýdróklórtíazíð innihalds lyfsins geta niðurstöður úr lyfjaprófum orðið jákvæðar.

Börn og unglingar

CoAprovel á ekki að nota handa börnum og unglingum (yngri en 18 ára).

Notkun annarra lyfja samhliða CoAprovel

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þvagræsandi lyf eins og hýdróklórtíazíð, sem er í CoAprovel, geta haft áhrif á önnur lyf. Lyf sem innihalda litíum á ekki að taka samtímis CoAprovel nema undir nákvæmu eftirliti læknis.

Vera má að lækinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir: Ef þú notar ACE hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota CoAprovel“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Þú gætir þurft að fara í blóðprufu ef þú tekur:

- kalíumuppbót
- saltuppbót sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf eða önnur þvagræsilyf (vatnslosandi töflur)
- sum hægðalyf
- lyf við þvagsýrugigt
- lækningalega skammta af D-vítamíni
- lyf sem hafa áhrif á hjartsláttartíðni
- lyf við sykursýki (lyf til inntöku eins og repaglinid eða insúlín)
- carbamazepín (lyf við flogaveiki)

Það er einnig mikilvægt að láta lækinn vita ef þú notar önnur lyf sem lækka blóðþrýsting, stera, krabbameinslyf, verkjalyf, lyf við liðagigt eða kólestryamín og kolestipól resín til að lækka kólesteról í blóði.

Notkun CoAprovel með mat eða drykk

CoAprovel má taka með eða án matar.

Ef þú drekkur áfengi meðan þú ert á meðferð með CoAprovel gætir þú fundið fyrir auknum svima einkum þegar þú stendur upp úr sitjandi stöðu, vegna hýdróklórtíazíðs innihalds í lyfinu.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Meðganga

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka CoAprovel áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað CoAprovel. Ekki er mælt með notkun CoAprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstagjöf

Segðu lækni þínu frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstagjöf. Ekki er mælt með notkun CoAprovel hjá mæðrum sem eru með börn á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Akstur og notkun véla:

Ólíklegt er talið að CoAprovel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Þó getur stöku sinnum orðið vart við svima eða þreytu þegar verið er að meðhöndla háan blóðþrýsting. Ef þú færð þessi einkenni skaltu ræða við lækinn áður en reynt er að aka eða stjórna stórum vélum.

CoAprovel inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

CoAprovel inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á CoAprovel

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skömmun

Ráðlagður skammtur af CoAprovel er ein tafla á sólarhring. Í flestum tilvikum mun læknirinn ávísar CoAprovel þegar fyrri meðferð lækkaði blóðþrýstinginn ekki nægjanlega mikið. Læknirinn mun segja þér hvernig þú átt að skipta af fyrri meðferð yfir í CoAprovel.

Aðferð við lyfjagjöf

CoAprovel er til inntöku. Gleypið töflurnar með nægum vökva (t.d. fullu vatnsglasi). Þú getur tekið CoAprovel með eða án matar. Reyndu að taka skammtinn á svipuðum tíma á hverjum degi. Mikilvægt er að þú haldir áfram að taka CoAprovel þar til læknirinn ákveður annað.

Hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun ætti að nást 6 - 8 vikum eftir að meðferð hefst.

Ef notaður er stærri skammtur af CoAprovel en mælt er fyrir um:

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysi skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

Börn eiga ekki að taka CoAprovel

CoAprovel á ekki að gefa börnum yngri en 18 ára að aldri. Ef barn gleypir einhverjar töflur, á að hafa samband við lækni tafarlaust.

Ef gleymist að taka CoAprovel:

Ef þú af slysi gleymir að taka sólarhringsskammt, skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammta sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar aukaverkanir geta reynst alvarlegar og getur þurft að meðhöndla.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð á húð (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundna bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum sem taka irbesartan.

Ef þú færð eitthvert ofantaldra einkenna eða ef þú átt erfitt með öndun skaltu hætta töku CoAprovel og leita tafarlaust til læknis.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem fengu CoAprovel meðferð voru:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ógleði/uppköst
- óeðlileg þvaglát
- þreyta
- svimi (þar með talið þegar risið er upp úr liggjandi eða sitjandi stöðu)
- blóðrannsóknir geta sýnt aukið magn ensíms (kreatínínasa), sem er mælikvarði á vöðva- og hjartastarfsemi eða aukið magn efna (blóðnitur og kreatínín í blóði) sem eru mælikvarði á starfsemi nýrna.

Ef einhver þessara aukaverkana valda þér óþægindum skaltu hafa samband við lækinn

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- niðurgangur
- lágur blóðþrýstingur
- yfirlið
- hraðari hjartsláttur
- andlitsroði
- bólga
- minnkuð kyngeta (vandamál við kynlíf)
- hugsanlega sýna blóðrannsóknir kalíum- og natríumskort.

Ef einhver þessara aukaverkana valda þér óþægindum skaltu hafa samband við lækinn

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu CoAprovel

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum CoAprovel. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: höfuðverkur, suð fyrir eyrum, hósti, truflanir á bragðskyni, meltingartruflanir, verkir í liðum og vöðvum, óeðlileg lifrarstarfsemi og skert nýrnastarfsemi, aukið magn kalíums í blóðinu og ofnæmi svo sem útbrot, ofsakláði, bólga í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

Eins og við á um öll lyf sem innihalda tvö virk efni er ekki hægt að útiloka að aukaverkanir komi fram af hvoru efni fyrir sig.

Aukaverkanir sem tengjast irbesartani einu og sér

Auk framangreindra aukaverkana hefur einnig verið tilkynnt um verk fyrir brjósti, veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmislost), fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna (blóðfrumur sem eru bráðnauðsynlegar fyrir storknun blóðs) og lág gildi blóðsykurs.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): ofsabjúgur í görnum: bólga í meltingarvegi sem lýsir sér með kviðverkjum, ógleði, uppköstum og niðurgangi.

Aukaverkanir sem tengjast hýdróklórtíazíði einu sér

Lystarleysi; óþægindi í maga; magakrampar; hægðatregða; gula (gullitun húðar og/eða hvítu í augum); brisbólga, sem lýsir sér sem verulegur verkur ofarlega í kvið, oft með ógleði og uppköstum; svefntruflanir; þunglyndi; þokusýn; skortur á hvítum blóðkornum, sem getur leitt til tíðra sýkinga, sótthiti; fækkun blóðflagna (blóðfrumur, nauðsynlegar fyrir storknun blóðsins), fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi) sem einkennist af þreytu, höfuðverk, mæði við líkamsáreynslu, svima og fölu útliti; nýrnasjúkdómur; lungnasjúkdómur þar með talið lungnabólga og vökvasöfnun í lungum; aukin viðkvæmni húðar fyrir sól; bólga í æðum; húðsjúkdómur sem einkennist af húðflögnun út um allan líkamann; rauðir úlfar (helluroði), sem einkennist af útbrotum sem geta verið í andliti, á hálsi og í hársverði; ofnæmisviðbrögð; máttleysi og vöðvakrampar; breytt hjartsláttartíðni; lágþrýstingur eftir breytt er um líkamsstöðu; bólga í munnvatnaskirtlum; há blóðsykursgildi; sykur í þvagi; hækkun á sumum tegundum blóðfitu; hátt gildi þvagsýru í blóði, sem getur valdið þvagsýrugigt.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Brátt andnauðarheilkenni (einkenni eru m.a. mæði, hiti, slappleiki og rugl).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Húð- og varakrabbamein (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli), sjónsviðsskerðing eða verkur í augunum vegna aukins þrýstings (hugsanleg einkenni vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) eða bráðrar þrönghornsgláku).

Vitað er að aukaverkanir sem tengjast hýdróklórtíazíði geta aukist með auknum skammti af hýdróklórtíazíði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir **samkvæmt fyrirkomulagi**

sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CoAprovel

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og þynnunni á eftir fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CoAprovel inniheldur

- ☐ Virku innihaldsefnin eru irbesartan og hýdróklórtíazið. Hver CoAprovel 300 mg/12,5 mg tafla inniheldur 300 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíaziði.
- ☐ Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, kroskarmellósanatríum, laktósamónóhýdrat, magnesíumsterat, kísilvíoxíðkvoða, forgelatínuð maíssterkja, rautt og gult járnoxíð (E172). Sjá kafla 2 „CoAprovel inniheldur laktósa“.

Lýsing á útliti CoAprovel og pakkningastærðir

CoAprovel 300 mg/12,5 mg töflur eru ferskjulitaðar, kúptar, sporöskjulaga með upphleyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2776 greypt í hina hliðina.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg töflur eru í þynnupökkum með 14, 28, 56 eða 98 töflum. Einnig eru stakskammta þynnupakkningar með 56 x 1 töflu fáanlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notandalyfsins

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur irbesartan/hýdróklórtíazíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CoAprovel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CoAprovel
3. Hvernig nota á CoAprovel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CoAprovel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CoAprovel og við hverju það er notað

CoAprovel er blanda tveggja virkra efna, irbesartans og hýdróklórtíazíðs.

Irbesartan tilheyrir flokki lyfja sem þekkt eru undir heitinu angíótensín-II blokkar. Angíótensín-II er efni sem myndast í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi. Irbesartan hindrar bindingu angíótensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar.

Hýdróklórtíazíð tilheyrir flokki lyfja (svonefndum tíazíð þvagræsilyfjum) sem auka þvagútskilnað úr líkamanum og hafa þannig blóðþrýstingslækkandi áhrif.

Þessi tvö virku efni í CoAprovel vinna saman og lækka blóðþrýsting meira en þegar þau eru notuð ein sér.

CoAprovel er notað til meðferðar á of háum blóðþrýstingi þegar meðferð með irbesartani eða hýdróklórtíazíði einu sér hefur ekki gefið viðunandi blóðþrýstingsstjórn.

2. Áður en byrjað er að nota CoAprovel

Ekki má nota CoAprovel

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með **ofnæmi** fyrir hýdróklórtíazíði eða fyrir einhverjum öðrum lyfjum sem eru súlfonamíðafleiður
- ef þú ert gengin með **meira en 3 mánuði á meðgöngu**. (Einnig betra að forðast CoAprovel snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu)
- ef þú ert með **alvarlega lifrar- eða nýrnasjúkdóma**
- ef þú átt í **erfiðleikum með þvaglát**
- ef lækinn metur að þú hafir **langvarandi há kalsíum eða lág kalíum gildi í blóði**
- **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Látið lækinn vita áður en CoAprovel er notað og ef eitthvert af eftirtöldu á við um þig:

- ef þú ert með **mikil uppköst eða niðurgang**

- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm** eða ert með ígrætt **nýra**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú ert með **lifrarsjúkdóm**
- ef þú ert með **sykursýki**
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölvi, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki
- ef þú ert með **rauða úlfa** (einnig þekkt sem lúpus eða helluroði)
- ef þú ert með **frumkomið aldósterónheilkenni** (ástand sem tengist of mikilli framleiðslu aldósterónhormóns, sem veldur uppsöfnun natríums og þar af leiðandi hækkun blóðþrýstings)
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - aliskiren.
- ef þú færð **húðkrabbamein eða óvænta húðskemmd** meðan á meðferð stendur. Meðferð með hýdróklórtíazíði, einkum við langtímanotkun stórra skammta, getur aukið hættu á sumum gerðum af húð- eða varakrabbameini (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli). Þú skalt vernda húðina gegn sólarljósi og UV geislum á meðan þú tekur CoAprovel
- ef þú hefur einhvern tíma áður tekið hýdróklórtíazíð og fundið fyrir öndunar- eða lungnavandamálum (þ.m.t. bólgu eða vökvasöfnun í lungum). Ef mikil mæði eða öndunarerfiðleikar koma fram eftir töku CoAprovel á að leita lækni aðstoðar tafarlaust.

Hugsanlegt er að lækinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Leitaðu ráða hjá lækni þínu ef þú færð kviðverki, ógleði, uppköst eða niðurgang eftir að þú tekur CoAprovel. Læknirinn mun taka ákvörðun um frekari meðferð. Ekki hætta sjálf/-ur að taka CoAprovel.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota CoAprovel“.

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun CoAprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

Þú átt einnig að segja lækni þínu frá því:

- ef þú ert á **saltsnauðu fæði**
- ef þú finnur fyrir einkennum eins og **óeðlilegum þorsta, munnþurrki, almennu þróttleysi, sljóleika, vöðvaverkjum** eða **sinadrætti, ógleði, uppköstum** eða **óeðlilega hröðum hjartslætti**, en það getur verið merki um of mikil áhrif af hýdróklórtíazíði (innihaldsefni í CoAprovel)
- ef þú finnur fyrir að **húðin verður viðkvæmari fyrir sólinni** með einkennum sólbruna (svo sem roða, kláða, þrota eða blöðrumyndun) sem á sér stað hraðar en venjulega
- ef þú þarft að fara í **skurðaðgerð** eða **svæfingu**
- ef þú finnur fyrir **sjónskerðingu eða verk í öðru eða báðum augum** meðan á töku CoAprovel stendur. Þetta gætu verið einkenni vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) eða aukins þrýstings í auganu (gláka) og getur komið fram innan nokkurra tíma (klukkustunda) eða vikna frá töku CoAprovel. Þetta getur valdið varanlegu sjónleysi ef ómeðhöndlað. Ef þú hefur áður fengið ofnæmi fyrir penicillini eða sulfónamíði getur þú verið í meiri hættu á að fá þetta. Þú skalt hætta meðferð með CoAprovel og leita tafarlaust til læknis.

Vegna hýdróklórtíazíð innihalds lyfsins geta niðurstöður úr lyfjaprófum orðið jákvæðar.

Börn og unglingar

CoAprovel á ekki að nota handa börnum og unglingum (yngri en 18 ára).

Notkun annarra lyfja samhliða CoAprovel

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þvagræsandi lyf eins og hýdróklórtíazíð, sem er í CoAprovel, geta haft áhrif á önnur lyf. Lyf sem innihalda litíum á ekki að taka samtímis CoAprovel nema undir nákvæmu eftirliti læknis.

Vera má að læknirinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir: Ef þú notar ACE hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota CoAprovel“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Þú gætir þurft að fara í blóðprufu ef þú tekur:

- kalíumuppbót
- saltuppbót sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf eða önnur þvagræsilyf (vatnslosandi töflur)
- sum hægðalyf
- lyf við þvagsýrugigt
- lækningalega skammta af D-vítamíni
- lyf sem hafa áhrif á hjartsláttartíðni
- lyf við sykursýki (lyf til inntöku eins og repaglinid eða insúlín)
- carbamazepín (lyf við flogaveiki)

Það er einnig mikilvægt að láta lækninn vita ef þú notar önnur lyf sem lækka blóðþrýsting, stera, krabbameinslyf, verkjalyf, lyf við liðagigt eða kólestryramín og kolestipól resín til að lækka kólesteról í blóði.

Notkun CoAprovel með mat eða drykk

CoAprovel má taka með eða án matar.

Ef þú drekkur áfengi meðan þú ert á meðferð með CoAprovel gætir þú fundið fyrir auknum svima einkum þegar þú stendur upp úr sitjandi stöðu, vegna hýdróklórtíazíðs innihalds í lyfinu.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Meðganga

Láttu lækninn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka CoAprovel áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað CoAprovel. Ekki er mælt með notkun CoAprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstagjöf

Segðu lækninum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstagjöf. Ekki er mælt með notkun CoAprovel hjá mæðrum sem eru með börn á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Akstur og notkun véla:

Ólíklegt er talið að CoAprovel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Þó getur stöku sinnum orðið vart við svima eða þreytu þegar verið er að meðhöndla háþrýsting. Ef þú færð þessi einkenni skaltu ræða við lækninn áður en reynt er að aka eða stjórna stórum vélum.

CoAprovel inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

CoAprovel inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á CoAprovel

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skömmtun

Ráðlagður skammtur af CoAprovel er ein eða tvær töflur á sólarhring. Í flestum tilvikum mun lækinn ávísar CoAprovel þegar fyrri meðferð lækkaði blóðþrýstinginn ekki nægjanlega mikið. Lækinn mun segja þér hvernig þú átt að skipta af fyrri meðferð yfir í CoAprovel.

Aðferð við lyfjagjöf

CoAprovel er til inntöku. Gleypið töflurnar með nægum vökva (t.d. fullu vatnsglasi). Þú getur tekið CoAprovel með eða án matar. Reyndu að taka skammtinn á svipuðum tíma á hverjum degi. Mikilvægt er að þú haldir áfram að taka CoAprovel þar til lækinn ákveður annað.

Hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun ætti að nást 6 - 8 vikum eftir að meðferð hefst.

Ef notaður er stærri skammtur af CoAprovel en mælt er fyrir um:

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysi skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

Börn eiga ekki að taka CoAprovel

CoAprovel á ekki að gefa börnum yngri en 18 ára að aldri. Ef barn gleypir einhverjar töflur, á að hafa samband við lækni tafarlaust.

Ef gleymist að taka CoAprovel

Ef þú af slysi gleymir að taka sólarhringsskammt, skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammta sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar aukaverkanir geta reynst alvarlegar og getur þurft að meðhöndla.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð á húð (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundna bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum sem taka irbesartan.

Ef þú færð eitthvert ofantaldra einkenna eða ef þú átt erfitt með öndun skaltu hætta töku CoAprovel og leita tafarlaust til læknis.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem fengu CoAprovel meðferð voru:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ógleði/uppköst
- óeðlileg þvaglát
- þreyta
- svimi (þar með talið þegar risið er upp úr liggjandi eða sitjandi stöðu)
- blóðrannsóknir geta sýnt aukið magn ensíms (kreatínínasa), sem er mælikvarði á vöðva- og hjartastarfsemi eða aukið magn efna (blóðnitur og kreatínín í blóði) sem eru mælikvarði á starfsemi nýrna.

Ef einhver þessara aukaverkana valda þér óþægindum skaltu hafa samband við lækinn

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- niðurgangur
- lágur blóðþrýstingur
- yfirlið
- hraðari hjartsláttur
- andlitsroði
- bólga
- minnkuð kyngeta (vandamál við kynlíf)
- hugsanlega sýna blóðrannsóknir kalíum- og natríumskort.

Ef einhver þessara aukaverkana valda þér óþægindum skaltu hafa samband við lækinn

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu CoAprovel

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum CoAprovel. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: höfuðverkur, suð fyrir eyrum, hósti, truflanir á bragðskyni, meltingartruflanir, verkir í liðum og vöðvum, óeðlileg lifrarstarfsemi og skert nýrnastarfsemi, aukið magn kalíums í blóðinu og ofnæmi svo sem útbrot, ofsakláði, bólga í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

Eins og við á um öll lyf sem innihalda tvö virk efni er ekki hægt að útiloka að aukaverkanir komi fram af hvoru efni fyrir sig.

Aukaverkanir sem tengjast irbesartani einu og sér

Auk framangreindra aukaverkana hefur einnig verið tilkynnt um verk fyrir brjósti, veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmislost), fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna (blóðfrumur sem eru bráðnauðsynlegar fyrir storknun blóðs) og lág gildi blóðsykurs.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): ofsabjúgur í görnum: bólga í meltingarvegi sem lýsir sér með kviðverkjum, ógleði, uppköstum og niðurgangi.

Aukaverkanir sem tengjast hýdróklórtíazíði einu sér

Lystarleysi; óþægindi í maga; magakrampar; hægðatregða; gula (gullitun húðar og/eða hvítu í augum); brisbólga, sem lýsir sér sem verulegur verkur ofarlega í kvið, oft með ógleði og uppköstum; svefntruflanir; þunglyndi; þokusýn; skortur á hvítum blóðkornum, sem getur leitt til tíðra sýkinga, sótthiti; fækkun blóðflagna (blóðfrumur, nauðsynlegar fyrir storknun blóðsins), fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi) sem einkennist af þreytu, höfuðverk, mæði við líkamsáreynslu, svima og fölu útliti; nýrnasjúkdómur; lungnasjúkdómur þar með talið lungnabólga og vökvasöfnun í lungum; aukin viðkvæmni húðar fyrir sól; bólga í æðum; húðsjúkdómur sem einkennist af húðflögnun út um allan líkamann; rauðir úlfar (helluroði), sem einkennist af útbrotum sem geta verið í andliti, á hálsi og í hársverði; ofnæmisviðbrögð; máttleysi og vöðvakrampar; breytt hjartsláttartíðni; lágþrýstingur eftir breytt er um líkamsstöðu; bólga í munnvatnaskirtlum; há blóðsykursgildi; sykur í þvagi; hækkun á sumum tegundum blóðfitu; hátt gildi þvagsýru í blóði, sem getur valdið þvagsýrugigt.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Brátt andnauðarheilkenni (einkenni eru m.a. mæði, hiti, slappleiki og rugl).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Húð- og varakrabbamein (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli), sjónsviðsskerðing eða verkur í augunum vegna aukins þrýstings (hugsanleg einkenni vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) eða bráðrar þrönghornsgláku).

Vitað er að aukaverkanir sem tengjast hýdróklórtíazíði geta aukist með auknum skammti af hýdróklórtíazíði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir **samkvæmt fyrirkomulagi**

sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CoAprovel

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri umbúðunum og þynnunni á eftir fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CoAprovel inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru irbesartan og hýdróklórtíazíð. Hver filmuhúðuð tafla af CoAprovel 150 mg/12,5 mg inniheldur 150 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.
- Önnur innihaldsefni eru laktósamónóhýdrat, örkristallaður sellulósi, kroskarmellósanatríum, hýprómellósa, sílikontvíoxíð, magnesíumsterat, títantvíoxíð, macrogol 3000, rautt og gult járnoxíð, karnaubavax. Sjá kafla 2 „CoAprovel inniheldur laktósa“.

Lýsing á útliti CoAprovel og pakkningastærðir

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur eru ferskjulituð, kúptar, sporöskjulaga með upphleyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2875 greytt í hina hliðina.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur fást í þynnupökkum með 14, 28, 30, 56, 84, 90 eða 98 filmuhúðuðum töflum. Einnig eru stakskammta þynnupakkningar með 56 x 1 filmuhúðaðri töflu fáanlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notandalyfsins

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur irbesartan/hýdróklórtíazíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CoAprovel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CoAprovel
3. Hvernig nota á CoAprovel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CoAprovel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CoAprovel og við hverju það er notað

CoAprovel er blanda tveggja virkra efna, irbesartans og hýdróklórtíazíðs.

Irbesartan tilheyrir flokki lyfja sem þekkt eru undir heitinu angíótensín-II blokkar. Angíótensín-II er efni sem myndast í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi. Irbesartan hindrar bindingu angíótensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar.

Hýdróklórtíazíð tilheyrir flokki lyfja (svonefndum tíazíð þvagræsilyfjum) sem auka þvagútskilnað úr líkamanum og hafa þannig blóðþrýstingslækkandi áhrif.

Þessi tvö virku efni í CoAprovel vinna saman og lækka blóðþrýsting meira en þegar þau eru notuð ein sér.

CoAprovel er notað til meðferðar á of háum blóðþrýstingi þegar meðferð með irbesartani eða hýdróklórtíazíði einu sér hefur ekki gefið viðunandi blóðþrýstingsstjórn.

2. Áður en byrjað er að nota CoAprovel

Ekki má nota CoAprovel

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með **ofnæmi** fyrir hýdróklórtíazíði eða fyrir einhverjum öðrum lyfjum sem eru súlfonamíðafleiður
- ef þú ert gengin með **meira en 3 mánuði á meðgöngu**. (Einnig betra að forðast CoAprovel snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu)
- ef þú ert með **alvarlega lifrar- eða nýrnasjúkdóma**
- ef þú átt í **erfiðleikum með þvaglát**
- ef lækinn metur að þú hafir **langvarandi há kalsíum eða lág kalíum gildi í blóði**
- **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Látið lækinn vita áður en CoAprovel er notað og ef eitthvert af eftirtöldu á við um þig:

- ef þú ert með **mikil uppköst eða niðurgang**

- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm** eða ert með ígrætt **nýra**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú ert með **lifrarsjúkdóm**
- ef þú ert með **sykursýki**
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölvi, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki
- ef þú ert með **rauða úlfa** (einnig þekkt sem lúpus eða helluroði)
- ef þú ert með **frumkomið aldósterónheilkenni** (ástand sem tengist of mikilli framleiðslu aldósterónhormóns, sem veldur uppsöfnun natríums og þar af leiðandi hækkun blóðþrýstings)
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - aliskiren.
- ef þú færð **húðkrabbamein eða óvænta húðskemmd** meðan á meðferð stendur. Meðferð með hýdróklórtíazíði, einkum við langtímanotkun stórra skammta, getur aukið hættu á sumum gerðum af húð- eða varakrabbameini (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli). Þú skalt vernda húðina gegn sólarljósi og UV geislum á meðan þú tekur CoAprovel
- ef þú hefur einhvern tíma áður tekið hýdróklórtíazíð og fundið fyrir öndunar- eða lungnavandamálum (þ.m.t. bólgu eða vökvasöfnun í lungum). Ef mikil mæði eða öndunarerfiðleikar koma fram eftir töku CoAprovel á að leita lækni aðstoðar tafarlaust.

Hugsanlegt er að lækinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Leitaðu ráða hjá lækni þínu ef þú færð kviðverki, ógleði, uppköst eða niðurgang eftir að þú tekur CoAprovel. Lækinn mun taka ákvörðun um frekari meðferð. Ekki hætta sjálf/-ur að taka CoAprovel.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota CoAprovel“.

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun CoAprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

Þú átt einnig að segja lækni þínu frá því:

- ef þú ert á **saltsnauðu fæði**
- ef þú finnur fyrir einkennum eins og **óeðlilegum þorsta, munnþurrki, almennu þróttleysi, sljóleika, vöðvaverkjum** eða **sinadrætti, ógleði, uppköstum** eða **óeðlilega hröðum hjartslætti**, en það getur verið merki um of mikil áhrif af hýdróklórtíazíði (innihaldsefni í CoAprovel)
- ef þú finnur fyrir að **húðin verður viðkvæmari fyrir sólinni** með einkennum sólbruna (svo sem roða, kláða, þrota eða blöðrumyndun) sem á sér stað hraðar en venjulega
- ef þú þarft að fara í **skurðaðgerð** eða **svæfingu**
- ef þú finnur fyrir **sjónskerðingu eða verk í öðru eða báðum augum** meðan á töku CoAprovel stendur. Þetta gætu verið einkenni vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) eða aukins þrýstings í auganu (gláka) og getur komið fram innan nokkurra tíma (klukkustunda) eða vikna frá töku CoAprovel. Þetta getur valdið varanlegu sjónleysi ef ómeðhöndlað. Ef þú hefur áður fengið ofnæmi fyrir penicillini eða sulfónamíði getur þú verið í meiri hættu á að fá þetta. Þú skalt hætta meðferð með CoAprovel og leita tafarlaust til læknis.

Vegna hýdróklórtíazíð innihalds lyfsins geta niðurstöður úr lyfjaprófum orðið jákvæðar.

Börn og unglingar

CoAprovel á ekki að nota handa börnum og unglingum (yngri en 18 ára).

Notkun annarra lyfja samhliða CoAprovel

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þvagræsandi lyf eins og hýdróklórtíazíð, sem er í CoAprovel, geta haft áhrif á önnur lyf. Lyf sem innihalda litíum á ekki að taka samtímis CoAprovel nema undir nákvæmu eftirliti læknis.

Vera má að læknirinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir: Ef þú notar ACE hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota CoAprovel“ og „Varaðarorð og varúðarreglur“).

Þú gætir þurft að fara í blóðprufu ef þú tekur:

- kalíumuppbót
- saltuppbót sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf eða önnur þvagræsilyf (vatnslosandi töflur)
- sum hægðalyf
- lyf við þvagsýrugigt
- lækningalega skammta af D-vítamíni
- lyf sem hafa áhrif á hjartsláttartíðni
- lyf við sykursýki (lyf til inntöku eins og repaglinid eða insúlín)
- carbamazepín (lyf við flogaveiki)

Það er einnig mikilvægt að láta lækninn vita ef þú notar önnur lyf sem lækka blóðþrýsting, stera, krabbameinslyf, verkjalyf, lyf við liðagigt eða kólestryramín og kolestipól resín til að lækka kólesteról í blóði.

Notkun CoAprovel með mat eða drykk

CoAprovel má taka með eða án matar.

Ef þú drekkur áfengi meðan þú ert á meðferð með CoAprovel gætir þú fundið fyrir auknum svima einkum þegar þú stendur upp úr sitjandi stöðu, vegna hýdróklórtíazíðs innihalds í lyfinu.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Meðganga

Láttu lækninn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka CoAprovel áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað CoAprovel. Ekki er mælt með notkun CoAprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstagjöf

Segðu lækninum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstagjöf. Ekki er mælt með notkun CoAprovel hjá mæðrum sem eru með börn á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Akstur og notkun véla:

Ólíklegt er talið að CoAprovel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Þó getur stöku sinnum orðið vart við svima eða þreytu þegar verið er að meðhöndla háþrýsting. Ef þú færð þessi einkenni skaltu ræða við lækninn áður en reynt er að aka eða stjórna stórum vélum.

CoAprovel inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

CoAprovel inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á CoAprovel

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skömmun

Ráðlagður skammtur af CoAprovel er ein tafla á sólarhring. Í flestum tilvikum mun læknirinn ávísa CoAprovel þegar fyrri meðferð lækkaði blóðþrýstinginn ekki nægjanlega mikið. Læknirinn mun segja þér hvernig þú átt að skipta af fyrri meðferð yfir í CoAprovel.

Aðferð við lyfjagjöf

CoAprovel er til inntöku. Gleypið töflurnar með nægum vökva (t.d. fullu vatnsglasi). Þú getur tekið CoAprovel með eða án matar. Reyndu að taka skammtinn á svipuðum tíma á hverjum degi. Mikilvægt er að þú haldir áfram að taka CoAprovel þar til læknirinn ákveður annað.

Hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun ætti að nást 6 - 8 vikum eftir að meðferð hefst.

Ef notaður er stærri skammtur af CoAprovel en mælt er fyrir um:

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysi skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

Börn eiga ekki að taka CoAprovel

CoAprovel á ekki að gefa börnum yngri en 18 ára að aldri. Ef barn gleypir einhverjar töflur, á að hafa samband við lækni tafarlaust.

Ef gleymist að taka CoAprovel

Ef þú af slysi gleymir að taka sólarhringsskammt, skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammta sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar aukaverkanir geta reynst alvarlegar og getur þurft að meðhöndla.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð á húð (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundna bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum sem taka irbesartan.

Ef þú færð eitthvert ofantalda einkenna eða ef þú átt erfitt með öndun skaltu hætta töku CoAprovel og leita tafarlaust til læknis.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem fengu CoAprovel meðferð voru:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ógleði/uppköst
- óeðlileg þvaglát
- þreyta
- svimi (þar með talið þegar risið er upp úr liggjandi eða sitjandi stöðu)
- blóðrannsóknir geta sýnt aukið magn ensíms (kreatínínasa), sem er mælikvarði á vöðva- og hjartastarfsemi eða aukið magn efna (blóðnitur og kreatínín í blóði) sem eru mælikvarði á starfsemi nýrna.

Ef einhver þessara aukaverkana valda þér óþægindum skaltu hafa samband við lækinn

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- niðurgangur
- lágur blóðþrýstingur
- yfirlið
- hraðari hjartsláttur
- andlitsroði
- bólga
- minnkuð kyngeta (vandamál við kynlíf)
- hugsanlega sýna blóðrannsóknir kalíum- og natríumskort.

Ef einhver þessara aukaverkana valda þér óþægindum skaltu hafa samband við lækinn

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu CoAprovel

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum CoAprovel. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: höfuðverkur, suð fyrir eyrum, hósti, truflanir á bragðskyni, meltingartruflanir, verkir í liðum og vöðvum, óeðlileg lifrarstarfsemi og skert nýrnastarfsemi, aukið magn kalíums í blóðinu og ofnæmi svo sem útbrot, ofsakláði, bólga í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

Eins og við á um öll lyf sem innihalda tvö virk efni er ekki hægt að útiloka að aukaverkanir komi fram af hvoru efni fyrir sig.

Aukaverkanir sem tengjast irbesartani einu og sér

Auk framangreindra aukaverkana hefur einnig verið tilkynnt um verk fyrir brjósti, veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmislost), fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna (blóðfrumur sem eru bráðnauðsynlegar fyrir storknun blóðs) og lág gildi blóðsykurs.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): ofsabjúgur í görnum: bólga í meltingarvegi sem lýsir sér með kviðverkjum, ógleði, uppköstum og niðurgangi.

Aukaverkanir sem tengjast hýdróklórtíazíði einu sér

Lystarleysi; óþægindi í maga; magakrampar; hægðatregða; gula (gullitun húðar og/eða hvítu í augum); brisbólga, sem lýsir sér sem verulegur verkur ofarlega í kvið, oft með ógleði og uppköstum; svefntruflanir; þunglyndi; þokusýn; skortur á hvítum blóðkornum, sem getur leitt til tíðra sýkinga, sótthiti; fækkun blóðflagna (blóðfrumur, nauðsynlegar fyrir storknun blóðsins), fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi) sem einkennist af þreytu, höfuðverk, mæði við líkamsáreynslu, svima og fölu útliti; nýrnasjúkdómur; lungnasjúkdómur þar með talið lungnabólga og vökvasöfnun í lungum; aukin viðkvæmni húðar fyrir sól; bólga í æðum; húðsjúkdómur sem einkennist af húðflögnun út um allan líkamann; rauðir úlfar (helluroði), sem einkennist af útbrotum sem geta verið í andliti, á hálsi og í hársverði; ofnæmisviðbrögð; máttleysi og vöðvakrampar; breytt hjartsláttartíðni; lágþrýstingur eftir breytt er um líkamsstöðu; bólga í munnvatnaskirtlum; há blóðsykursgildi; sykur í þvagi; hækkun á sumum tegundum blóðfitu; hátt gildi þvagsýru í blóði, sem getur valdið þvagsýrugigt.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Brátt andnauðarheilkenni (einkenni eru m.a. mæði, hiti, slappleiki og rugl).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Húð- og varakrabbamein (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli), sjónsviðsskerðing eða verkur í augunum vegna aukins þrýstings (hugsanleg einkenni vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) eða bráðrar þrönghornsgláku).

Vitað er að aukaverkanir sem tengjast hýdróklórtíazíði geta aukist með auknum skammti af hýdróklórtíazíði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir **samkvæmt fyrirkomulagi**

sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CoAprovel

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri umbúðunum og þynnunni á eftir fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CoAprovel inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru irbesartan og hýdróklórtíazíð. Hver filmuhúðuð tafla af CoAprovel 300 mg/12,5 mg inniheldur 300 mg af irbesartani og 12,5 mg af hýdróklórtíazíði.
- Önnur innihaldsefni eru laktósamónóhýdrat, örkristallaður sellulósi, kroskarmellósanatríum, hýprómellósa, sílikontvíoxíð, magnesíumsterat, títantvíoxíð, macrogol 3000, rautt og gult járnoxíð, karnaubavax. Sjá kafla 2 „CoAprovel inniheldur laktósa“.

Lýsing á útliti CoAprovel og pakkningastærðir

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur eru ferskjulituð, kúptar, sporöskjulaga með upphleyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2876 greytt í hina hliðina.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmuhúðaðar töflur fást í þynnupökkum með 14, 28, 30, 56, 84, 90 eða 98 filmuhúðuðum töflum. Einnig eru stakskammta þynnupakkningar með 56 x 1 filmuhúðaðri töflu fáanlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notandalyfsins

CoAprovel 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur irbesartan/hýdróklórtíazíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CoAprovel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CoAprovel
3. Hvernig nota á CoAprovel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CoAprovel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CoAprovel og við hverju það er notað

CoAprovel er blanda tveggja virkra efna, irbesartans og hýdróklórtíazíðs.

Irbesartan tilheyrir flokki lyfja sem þekkt eru undir heitinu angíótensín-II blokkar. Angíótensín-II er efni sem myndast í líkamanum, það binst viðtökum í æðum og veldur þrengingu þeirra. Þetta leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi. Irbesartan hindrar bindingu angíótensín-II við þessa viðtaka þannig að það slaknar á æðum og blóðþrýstingur lækkar.

Hýdróklórtíazíð tilheyrir flokki lyfja (svonefndum tíazíð þvagræsilyfjum) sem auka þvagútskilnað úr líkamanum og hafa þannig blóðþrýstingslækkandi áhrif.

Þessi tvö virku efni í CoAprovel vinna saman og lækka blóðþrýsting meira en þegar þau eru notuð ein sér.

CoAprovel er notað til meðferðar á of háum blóðþrýstingi þegar meðferð með irbesartani eða hýdróklórtíazíði einu sér hefur ekki gefið viðunandi blóðþrýstingsstjórn.

2. Áður en byrjað er að nota CoAprovel

Ekki má nota CoAprovel

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir irbesartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með **ofnæmi** fyrir hýdróklórtíazíði eða fyrir einhverjum öðrum lyfjum sem eru súlfonamíðafleiður
- ef þú ert gengin með **meira en 3 mánuði á meðgöngu**. (Einnig betra að forðast CoAprovel snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu)
- ef þú ert með **alvarlega lifrar- eða nýrnasjúkdóma**
- ef þú átt í **erfiðleikum með þvaglát**
- ef lækinn metur að þú hafir **langvarandi há kalsíum eða lág kalíum gildi í blóði**
- **ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi** og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Látið lækinn vita áður en CoAprovel er notað og ef eitthvert af eftirtöldu á við um þig:

- ef þú ert með **mikil uppköst eða niðurgang**

- ef þú ert með **nýrnasjúkdóm** eða ert með ígrætt **nýra**
- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**
- ef þú ert með **lifrarsjúkdóm**
- ef þú ert með **sykursýki**
- ef þú færð **lág blóðsykursgildi** (einkenni geta verið sviti, slappleiki, hungur, sundl, skjálfti, höfuðverkur, andlitsroði eða fölví, doði, hraður dúndrandi hjartsláttur), sérstaklega ef þú ert á meðferð við sykursýki
- ef þú ert með **rauða úlfa** (einnig þekkt sem lúpus eða helluroði)
- ef þú ert með **frumkomið aldósterónheilkenni** (ástand sem tengist of mikilli framleiðslu aldósterónhormóns, sem veldur uppsöfnun natríums og þar af leiðandi hækkun blóðþrýstings)
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - aliskiren.
- ef þú færð **húðkrabbamein eða óvænta húðskemmd** meðan á meðferð stendur. Meðferð með hýdróklórtíazíði, einkum við langtímanotkun stórra skammta, getur aukið hættu á sumum gerðum af húð- eða varakrabbameini (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli). Þú skalt vernda húðina gegn sólarljósi og UV geislum á meðan þú tekur CoAprovel
- ef þú hefur einhvern tíma áður tekið hýdróklórtíazíð og fundið fyrir öndunar- eða lungnavandamálum (þ.m.t. bólgu eða vökvasöfnun í lungum). Ef mikil mæði eða öndunarerfiðleikar koma fram eftir töku CoAprovel á að leita læknaaðstoðar tafarlaust.

Hugsanlegt er að lækningin rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Leitaðu ráða hjá lækningunni ef þú færð kviðverki, ógleði, uppköst eða niðurgang eftir að þú tekur CoAprovel. Lækningin mun taka ákvörðun um frekari meðferð. Ekki hætta sjálf/-ur að taka CoAprovel.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota CoAprovel“.

Láttu lækningu vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun CoAprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

Þú átt einnig að segja lækningunni frá því:

- ef þú ert á **saltsnauðu fæði**
- ef þú finnur fyrir einkennum eins og **óeðlilegum þorsta, munnþurrki, almennu þróttleysi, sljóleika, vöðvaverkjum** eða **sinadrætti, ógleði, uppköstum** eða **óeðlilega hröðum hjartslætti**, en það getur verið merki um of mikil áhrif af hýdróklórtíazíði (innihaldsefni í CoAprovel)
- ef þú finnur fyrir að **húðin verður viðkvæmari fyrir sólinni** með einkennum sólbruna (svo sem roða, kláða, þrota eða blöðrumyndun) sem á sér stað hraðar en venjulega
- ef þú þarft að fara í **skurðaðgerð** eða **svæfingu**
- ef þú finnur fyrir **sjónskerðingu eða verk í öðru eða báðum augum** meðan á töku CoAprovel stendur. Þetta gætu verið einkenni vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) eða aukins þrýstings í auganu (gláka) og getur komið fram innan nokkurra tíma (klukkustunda) eða vikna frá töku CoAprovel. Þetta getur valdið varanlegu sjónleysi ef ómeðhöndlað. Ef þú hefur áður fengið ofnæmi fyrir penicillini eða sulfónamíði getur þú verið í meiri hættu á að fá þetta. Þú skalt hætta meðferð með CoAprovel og leita tafarlaust til læknis.

Vegna hýdróklórtíazíð innihalds lyfsins geta niðurstöður úr lyfjaprófum orðið jákvæðar.

Börn og unglingar

CoAprovel á ekki að nota handa börnum og unglingum (yngri en 18 ára).

Notkun annarra lyfja samhliða CoAprovel

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þvagræsandi lyf eins og hýdróklórtíazíð, sem er í CoAprovel, geta haft áhrif á önnur lyf. Lyf sem innihalda litíum á ekki að taka samtímis CoAprovel nema undir nákvæmu eftirliti læknis.

Vera má að lækinn þurfi að breyta skömmtum þessara lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir: Ef þú notar ACE hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota CoAprovel“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Þú gætir þurft að fara í blóðprufu ef þú tekur:

- kalíumuppbót
- saltuppbót sem inniheldur kalíum
- kalíumsparandi lyf eða önnur þvagræsilyf (vatnslosandi töflur)
- sum hægðalyf
- lyf við þvagsýrugigt
- lækningalega skammta af D-vítamíni
- lyf sem hafa áhrif á hjartsláttartíðni
- lyf við sykursýki (lyf til inntöku eins og repaglinid eða insúlín)
- carbamazepín (lyf við flogaveiki)

Það er einnig mikilvægt að láta lækinn vita ef þú notar önnur lyf sem lækka blóðþrýsting, stera, krabbameinslyf, verkjalyf, lyf við liðagigt eða kólestryamín og kolestípól resín til að lækka kólesteról í blóði.

Notkun CoAprovel með mat eða drykk

CoAprovel má taka með eða án matar.

Ef þú drekkur áfengi meðan þú ert á meðferð með CoAprovel gætir þú fundið fyrir auknum svima einkum þegar þú stendur upp úr sitjandi stöðu, vegna hýdróklórtíazíðs innihalds í lyfinu.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Meðganga

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka CoAprovel áður en þú verður barnshafandi eða um leið og þú veist að þú ert barnshafandi og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað CoAprovel. Ekki er mælt með notkun CoAprovel snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstgjöf

Ekki er mælt með notkun CoAprovel hjá mæðrum sem eru með börn á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Akstur og notkun véla:

Ólíklegt er talið að CoAprovel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Þó getur stöku sinnum orðið vart við svima eða þreytu þegar verið er að meðhöndla háþrýsting. Ef þú færð þessi einkenni skaltu ræða við lækinn áður en reynt er að aka eða stjórna stórum vélum.

CoAprovel inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum (t.d. laktósa) hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

CoAprovel inniheldur natríum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á CoAprovel

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skömmun

Ráðlagður skammtur af CoAprovel er ein tafla á sólarhring. Í flestum tilvikum mun læknirinn ávísa CoAprovel þegar fyrri meðferð lækkaði blóðþrýstinginn ekki nægjanlega mikið. Læknirinn mun segja þér hvernig þú átt að skipta af fyrri meðferð yfir í CoAprovel.

Aðferð við lyfjagjöf

CoAprovel er til inntöku. Gleypið töflurnar með nægum vökva (t.d. fullu vatnsglasi). Þú getur tekið CoAprovel með eða án matar. Reyndu að taka skammtinn á svipuðum tíma á hverjum degi. Mikilvægt er að þú haldir áfram að taka CoAprovel þar til læknirinn ákveður annað.

Hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun ætti að nást 6 - 8 vikum eftir að meðferð hefst.

Ef notaður er stærri skammtur af CoAprovel en mælt er fyrir um:

Ef þú tekur of margar töflur fyrir slysi skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.

Börn eiga ekki að taka CoAprovel

CoAprovel á ekki að gefa börnum yngri en 18 ára að aldri. Ef barn gleypir einhverjar töflur, á að hafa samband við lækni tafarlaust.

Ef gleymist að taka CoAprovel

Ef þú af slysi gleymir að taka sólarhringsskammt, skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammta sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar aukaverkanir geta reynst alvarlegar og getur þurft að meðhöndla.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð á húð (útbrot, ofsakláði), svo og staðbundna bólgu í andliti, vörum og/eða tungu hjá sjúklingum sem taka irbesartan.

Ef þú færð eitthvert ofantalda einkenna eða ef þú átt erfitt með öndun skaltu hætta töku CoAprovel og leita tafarlaust til læknis.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju:

Algengar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Sjaldgæfar: Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum.

Aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem fengu CoAprovel meðferð voru:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ógleði/uppköst
- óeðlileg þvaglát
- þreyta
- svimi (þar með talið þegar risið er upp úr liggjandi eða sitjandi stöðu)
- blóðrannsóknir geta sýnt aukið magn ensíms (kreatínínasa), sem er mælikvarði á vöðva- og hjartastarfsemi eða aukið magn efna (blóðnitur og kreatínín í blóði) sem eru mælikvarði á starfsemi nýrna.

Ef einhver þessara aukaverkana valda þér óþægindum skaltu hafa samband við lækinn

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- niðurgangur
- lágur blóðþrýstingur
- yfirlið
- hraðari hjartsláttur
- andlitsroði
- bólga
- minnkuð kyngeta (vandamál við kynlíf)
- hugsanlega sýna blóðrannsóknir kalíum- og natríumskort.

Ef einhver þessara aukaverkana valda þér óþægindum skaltu hafa samband við lækinn

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu CoAprovel

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá nokkrum aukaverkunum CoAprovel. Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt eru: höfuðverkur, suð fyrir eyrum, hósti, truflanir á bragðskyni, meltingartruflanir, verkir í liðum og vöðvum, óeðlileg lifrarstarfsemi og skert nýrnastarfsemi, aukið magn kalíums í blóðinu og ofnæmi svo sem útbrot, ofsakláði, bólga í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi. Einnig hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum gulu (gullitun húðar og/eða augnhvítu).

Eins og við á um öll lyf sem innihalda tvö virk efni er ekki hægt að útiloka að aukaverkanir komi fram af hvoru efni fyrir sig.

Aukaverkanir sem tengjast irbesartani einu og sér

Auk framangreindra aukaverkana hefur einnig verið tilkynnt um verk fyrir brjósti, veruleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmislost), fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi – einkenni geta verið þreyta, höfuðverkur, mæði við áreynslu, sundl og fölleiki), fækkun blóðflagna (blóðfrumur sem eru bráðnauðsynlegar fyrir storknun blóðs) og lág gildi blóðsykurs.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): ofsabjúgur í görnum: bólga í meltingarvegi sem lýsir sér með kviðverkjum, ógleði, uppköstum og niðurgangi.

Aukaverkanir sem tengjast hýdróklórtíazíði einu sér

Lystarleysi; óþægindi í maga; magakrampar; hægðatregða; gula (gullitun húðar og/eða hvítu í augum); brisbólga, sem lýsir sér sem verulegur verkur ofarlega í kvið, oft með ógleði og uppköstum; svefntruflanir; þunglyndi; þokusýn; skortur á hvítum blóðkornum, sem getur leitt til tíðra sýkinga, sótthiti; fækkun blóðflagna (blóðfrumur, nauðsynlegar fyrir storknun blóðsins), fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi) sem einkennist af þreytu, höfuðverk, mæði við líkamsáreynslu, svima og fölu útliti; nýrnasjúkdómur; lungnasjúkdómur þar með talið lungnabólga og vökvasöfnun í lungum; aukin viðkvæmni húðar fyrir sól; bólga í æðum; húðsjúkdómur sem einkennist af húðflögnun út um allan líkamann; rauðir úlfar (helluroði), sem einkennist af útbrotum sem geta verið í andliti, á hálsi og í hársverði; ofnæmisviðbrögð; máttleysi og vöðvakrampar; breytt hjartsláttartíðni; lágþrýstingur eftir breytt er um líkamsstöðu; bólga í munnvatnaskirtlum; há blóðsykursgildi; sykur í þvagi; hækkun á sumum tegundum blóðfitu; hátt gildi þvagsýru í blóði, sem getur valdið þvagsýrugigt.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Brátt andnauðarheilkenni (einkenni eru m.a. mæði, hiti, slappleiki og rugl).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Húð- og varakrabbamein (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli), sjónsviðsskerðing eða verkur í augunum vegna aukins þrýstings (hugsanleg einkenni vökvasöfnunar í æðu (choroidal effusion) eða bráðrar þrönghornsgláku).

Vitað er að aukaverkanir sem tengjast hýdróklórtíazíði geta aukist með auknum skammti af hýdróklórtíazíði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir **samkvæmt fyrirkomulagi**

sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CoAprovel

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri umbúðunum og þynnunni á eftir fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CoAprovel inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru irbesartan og hýdróklórtíazíð. Hver filmuhúðuð tafla af CoAprovel 300 mg/25 mg inniheldur 300 mg af irbesartani og 25 mg af hýdróklórtíazíði.
- Önnur innihaldsefni eru laktósamónóhýdrat, örkristallaður sellulósi, kroskarmellósanatríum, hýprómellósa, sílikontvíoxíð, magnesíumsterat, títantvíoxíð, macrogol 3350, rautt, gult og svart járnnoxíð, forgelatíneruð sterkja, karnaubavax. Sjá kafla 2 „CoAprovel inniheldur laktósa“.

Lýsing á útliti CoAprovel og pakkningastærðir

CoAprovel 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur eru bleik, kúptar, sporöskjulaga með upphleyptri mynd af hjarta á annarri hliðinni og númerið 2788 greipt í hina hliðina.

CoAprovel 300 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur fást í þynnupökkum með 14, 28, 30, 56, 84, 90 eða 98 filmuhúðuðum töflum. Einnig eru stakskammta þynnupakkningar með 56 x 1 filmuhúðaðri töflu fáanlegar fyrir sjúkrahús.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frakkland

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.