

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CoAprovel 150 mg / 12,5 mg tabletės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg irbesartano (*irbesartanum*) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido (*hydrochlorothiazidum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje tabletėje yra 26,65 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Persikų spalvos, abipus išgaubta, ovalios formos tabletė, kuri vienoje pusėje paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kitoje - skaitmeniu "2775".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

Šis fiksuotų dozių derinys skirtas suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik irbesartanu arba hidrochlorotiazidu, sureguliuojamas nepakankamai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

CoAprovel galima vartoti kartą per parą valgio metu arba nevalgius.

Dozę rekomenduojama nustatyti gydant kiekvieną veikliąją medžiagą (irbesartanu ir hidrochlorotiazidu) atskirai.

Jei kliniškai galima, monoterapiją galima tiesiogiai keisti gydymu fiksuotų dozių deriniu:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik hidrochlorotiazidu arba 150 mg irbesartano doze, reguliuojamas nepakankamai;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant 300 mg irbesartano doze arba CoAprovel 150 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.
- CoAprovel 300 mg/25 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant CoAprovel 300 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Didesnės nei 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido paros dozės vartoti nerekomenduojama.

Jei reikia, CoAprovel galima vartoti kartu su kitu antihipertenziniu vaistiniu preparatu (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Specialios pacientų grupės

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi vaistiniame preparate yra hidrochlorotiazido, CoAprovel vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), nerekomenduojama. Jiems

geriau tinka Henlės kilpoje veikiantys diuretikai negu tiazidai. Jeigu pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, CoAprovel gydyti negalima. Jeigu kepenų funkcija sutrikusi, tiazidų reikia skirti atsargiai. Jei yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, CoAprovel dozės keisti nereikia (žr. 4.3 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms CoAprovel dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

CoAprovel nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi saugumas ir veiksmingumas neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba kitiems sulfamidų dariniams (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys)
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.)
- Gydymui atspari hipokaliemija ar hiperkalcemija
- Sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas, tulžinė kepenų cirozė ar cholestazė
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG) < 60 ml/min./1,73 m²), CoAprovel negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipotenzija ir skysčio kiekio organizme sumažėjimas. Retais atvejais hipertenzija sergantiems pacientams CoAprovel gali sukelti simptominę hipotenziją nesant kitų hipotenzijos rizikos veiksnių. Simptominė hipotenzija galima pacientams, kuriems dėl intensyvaus gydymo diuretikais, mažo natrio kiekio maiste, viduriavimo ar vėmimo yra sumažėjęs skysčių ir (ar) natrio kiekis organizme. Prieš pradėdant gydyti CoAprovel, šiuos pokyčius reikia pašalinti.

Inkstų arterijų stenozė ir renovaskulinė hipertenzija. Pacientams, sergantiems abiejų inkstų arterijų ar vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenoze bei gydomiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių antagonistais, yra padidėjęs sunkios hipotenzijos bei inkstų funkcijos nepakankamumo pasireišimo pavojus. Nors gydant CoAprovel tokių komplikacijų atvejų nepastebėta, tačiau tikėtina, kad jos galimos.

Sutrikusi inkstų funkcija, inksto persodininimas. CoAprovel gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo CoAprovel patirties nėra. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių), CoAprovel gydyti negalima. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali atsirasti su tiazidinių diuretikų vartojimu susijusi azotemija. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, tačiau kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Vis dėlto tuos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min. bet < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato, kuriame yra nekintanti veikliųjų medžiagų dozė, reikia skirti atsargiai.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas. Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Sutrikusi kepenų funkcija. Pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, tiazidais reikia gydyti atsargiai, kadangi ir nedideli skysčių ir elektrolitų pusiausvyros pokyčiai gali skatinti hepatinės komos pasireiškimą. Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi, CoAprovel negydyti.

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija. Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, gydyti šiuo vaistiniu preparatu, kaip ir kitais kraujagyslių plečiamaisiais vaistiniais preparatais, reikia itin atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas. Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, veikiančius per renino ir angiotenzino sistemą, paprastai nereaguoja, vadinasi, jų gydyti CoAprovel nerekomenduojama.

Poveikis metabolizmui ir endokrininei sistemai. Tiazidai gali bloginti gliukozės toleravimą. Vartojant tiazidinių diuretikų gali pasireikšti slaptasis diabetas. Irbesartanas gali sukelti hipoglikemiją, ypač cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Pacientams, kurie yra gydomi insulinu ar antidiabetiniais vaistiniais preparatais, būtina apsvarstyti tinkamą gliukozės kiekio kraujyje stebėjimą. Pagal poreikį gali reikėti koreguoti insulino ar antidiabetinių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.5 skyrių).

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio ir trigliceridų kiekio didėjimas kraujyje, bet CoAprovel tabletėse esanti 12,5 mg dozė tokį poveikį sukelia silpną arba visai jo nesukelia. Kai kuriems pacientams, vartojantiems tiazidų, gali pasireikšti hiperurikemija ar podagra.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas. Gydant CoAprovel, kaip ir bet koku kitu diuretiku, reikia reguliariai tirti elektrolitų kiekį kraujyje serume.

Tiazidai, tarp jų ir hidrochlorotiazidas, gali sutrikdyti skysčių ar elektrolitų pusiausvyrą (sukelti hipokaliemiją, hiponatremiją, hipochloreminę acidozę). Įspėjamieji skysčių ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimo požymiai yra burnos džiūvimas, troškulys, silpnumas, letargija, mieguistumas, nenustygstamumas, raumenų skausmas, mėšlungis, nuovargis, hipotenzija, oligurija, tachikardija, virškinimo trakto sutrikimas, pavyzdžiui, pykinimas ar vėmimas.

Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokaliemiją, bet kartu vartojamas irbesartanas gali ją silpninti. Hipokaliemijos pasireiškimo pavojus yra didžiausias, kai yra kepenų cirozė, gausi diurezė, gaunama nepakankamai elektrolitų su maistu, kartu vartojama kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH). Dėl CoAprovel sudėtyje esančio irbesartano kalio organizme gali padaugėti, ypač pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) širdies nepakankamumas arba sergantiems cukriniu diabetu. Rizikos grupės pacientams rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį serume. Kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų ar druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio kartu su CoAprovel reikia vartoti labai atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Nėra įrodymų, kad irbesartanas mažina diuretikų sukeliamos hiponatremijos pasireiškimą arba saugo nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna lengvas, dėl jo paprastai gydyti nereikia.

Tiazidai gali mažinti kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimą tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Tiazidai gali greitinti magnio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to sukelti hipomagnezemiją.

Žarnyno angioneurozinė edema. Gauta pranešimų apie žarnyno angioneurozinės edemos atvejus, pasireiškusius pacientams, gydytiems angiotenzino II receptorių antagonistais (įskaitant CoAprovel) (žr. 4.8 skyrių). Šiems pacientams pasireiškė pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Nutraukus angiotenzino II receptorių antagonistų vartojimą, simptomai išnyko. Diagnozavus žarnyno angioneurozinę edemą, reikia nutraukti CoAprovel vartojimą ir pradėti atitinkamą stebėseną, kol simptomai visiškai išnyksta.

Litis. Ličio kartu su CoAprovel skirti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Dopingo tyrimai. Hidrochlorotiazidas, esantis šiame vaistiniame preparate, gali lemti teigiamą dopingo tyrimo rezultatą.

Bendrasis poveikis. Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija daugiausia priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo (pavyzdžiui, sergantys sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę), gydymas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais arba šią sistemą veikiančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais su ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Kaip ir vartojant kitokių antihipertenzinių vaistų, išemine kardiopatija ar išemine širdies liga sergančius pacientus dėl pernelyg sumažėjusio kraujospūdžio gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Hidrochlorotiazidas padidėjusio jautrumo reakciją gali sukelti ir alergija ar bronchų astma nesirgusiems, ir sirgusiems pacientams, bet didesnis pavojus gresia pastariesiems.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta sisteminės raudonosios vilkligės paūmėjimo ar pasunkėjimo atvejų.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jei padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia vaisto vartojimo metu, rekomenduojama gydymą juo nutraukti. Jei manoma, kad diuretikų vartojimą būtina atnaujinti, rekomenduojama apsaugoti atviras odos vietas nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Nėštumas. Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Chorioidinė efuzija (skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros), ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarąjo kampo glaukoma. Sulfonamidų grupės vaistiniai preparatai ar sulfamidų dariniai gali sukelti idiosinkrazinę reakciją ir dėl to gali pasireikšti skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros su regėjimo lauko defektu, praeinanti miopija ir ūminė uždarąjo kampo glaukoma. Hidrochlorotiazidas yra sulfamidas, o iki šiol yra gauta tik pavienių pranešimų apie pasireiškusius ūminės uždarąjo kampo glaukomos atvejus vartojant hidrochlorotiazido. Jos simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsirasdavo po kelių valandų ar savaičių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma ūminė uždarąjo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti vaisto vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarąjo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusios alergijos sulfamidui ar penicilinui (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

CoAprovel 150 mg / 12,5 mg tabletėje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

CoAprovel 150 mg / 12,5 mg tabletėje yra natrio. Šio vaistinio preparato kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Nemelanominis odos vėžys

Atlikus du epidemiologinius tyrimus, pagrįstus Danijos nacionalinio vėžio registro duomenimis, nustatyta, kad didėjant kumuliacinei hidrochlorotiazido (toliau – HCTZ) dozei, didėja nemelanominio odos vėžio (NOV) [bazalinių ląstelių karcinomos (BLK) ir plokščiųjų ląstelių karcinomos (PLK)] rizika. Gali būti, kad fotosensibilizuojantis HCTZ poveikis veikia kaip NOV sukeliantis mechanizmas.

HCTZ vartojančius pacientus reikia informuoti apie NOV riziką, taip pat jiems reikia patarti reguliariai pasitikrinti, ar ant odos neatsirado naujų pakitimų, o pastebėjus įtartinų odos pakitimų, nedelsiant apie tai pranešti gydytojui. Pacientams reikia patarti imtis galimų prevencinių priemonių, pvz., kuo mažiau būti saulėje ir vengti ultravioletinių spindulių, o būnant saulėje naudoti atitinkamas apsaugos priemones siekiant sumažinti odos vėžio riziką. Įtartinus odos pakitimus reikia kuo skubiau ištirti, esant galimybei, atliekant histologinius biopsinės medžiagos tyrimus. Pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas NOV, taip pat gali tekti persvarstyti galimybę vartoti HCTZ (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Ūminis toksinis poveikis kvėpavimo sistemai

Gauta pranešimų apie pavartojus hidrochlorotiazido nustatytus labai retus sunkius ūminio toksinio poveikio kvėpavimo sistemai, įskaitant ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS), atvejus. Paprastai plaučių edema išsivysto praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų po hidrochlorotiazido pavartojimo. Prasidėjus šiai nepageidaujamai reakcijai, pasireiškia dusulys, karščiavimas, plaučių funkcijos pablogėjimas ir hipotenzija. Įtariant, kad tai yra ŪKSS, reikia nutraukti CoAprovel vartojimą ir skirti atitinkamą gydymą. Hidrochlorotiazido negalima skirti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė ŪKSS pavartojus hidrochlorotiazido.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai. Kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais vartojamo CoAprovel kraujospūdį mažinantis poveikis gali sustiprėti. Irbesartanas ir hidrochlorotiazidas (atitinkamai ne didesnėmis kaip 300 mg ir 25 mg dozėmis) buvo saugiai vartoti kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, įskaitant kalcio kanalų ir beta adrenoreceptorių blokatorius. Pacientų, kurie prieš gydymą vartojo didelę diuretikų dozę, organizme gali būti sumažėjęs skysčių kiekis, todėl jiems pradedant gydymą irbesartanu tiek kartu su tiazidais, tiek be jų, gresia didesnis hipotenzijos pavojus (žr. 4.4 skyrių), nebent prieš tai skysčių trūkumas pašalinamas.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno arba AKF inhibitoriai. Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Litis. Ličio preparatų vartojant kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, gali laikinai padidėti ličio koncentracija kraujyje ir dėl to sustiprėti jo toksinis poveikis. Iki šiol tik labai retais atvejais tokia sąveika pasireiškė ir su irbesartanu. Tiazidai mažina ličio inkstinį klirensą, todėl vartojant CoAprovel yra didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė. Vadinas, ličio preparatų kartu su CoAprovel vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei tai būtina, patariama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujyje.

Vaistiniai preparatai, keičiantys kalio kiekį organizme. Hidrochlorotiazido sukeliama kalio kiekio mažėjimą organizme kompensuoja kalį tausojantis irbesartano poveikis. Vis dėlto hidrochlorotiazido sukeliama kalio mažėjimą organizme tikėtina skatina kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeliantys hipokaliemiją (pavyzdžiui, kalio išskyrimą didinantys diuretikai, vidurių laisvinamieji vaistai, amfotericinas, karbenoksolonas, penicilino G natrio druska). Priešingai, jei kartu su renino ir angiotenzino sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais vartojama kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų, druskų papildų, kuriuose yra kalio, ar kitų kalio kiekį kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino natrio druskos), kalio kiekis kraujo serume gali padidėti. Rekomenduojama atitinkamai stebėti rizikos grupei priklausančių pacientų kalio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio organizme pokyčiai. Jei CoAprovel vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio serume pokyčiai (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais vaistiniais preparatais), reikia stebėti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Vartojant angiotenzino II antagonistus kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g per parą) bei neselektyviais NVNU), gali būti stebimas antihipertenzinio poveikio sumažėjimas. Kaip ir su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistų vartojimas kartu su NVNU gali skatinti inkstų funkcijos pablogėjimą (net iki ūminio inkstų nepakankamumo) bei kalio kiekio padidėjimą kraujo serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir taip bloga. Tokį derinį reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti ne tik pradėjus tokį gydymą, bet ir periodiškai po to.

Repaglinidas. Irbesartanas gali slopinti OATP1B1. Klinikinio tyrimo metu pranešta, kad irbesartanas, skirtas likus 1 valandai iki repaglinido vartojimo, didino repaglinido (OATP1B1 substrato) C_{max} ir AUC atitinkamai 1,8 karto ir 1,3 karto. Kito tyrimo metu apie reikšmingą farmakokinetinę sąveiką kartu vartojant abu vaistinius preparatus nepranešta. Dėl to gali reikėti koreguoti antidiabetinių vaistinių preparatų, tokių kaip repaglinidas, dozę (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hidrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, kurį metabolizuoja CYP2C9, reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakito.

Papildoma informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką. Kartu vartojant su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti vaistiniai preparatai.

Alkoholis. Gali sustiprėti ortostatinė hipotenzija.

Vaistiniai preparatai diabetui gydyti (geriamieji vaistiniai preparatai, insulinas). Gali tekti keisti vaistinių preparatų diabetui gydyti dozę (žr. 4.4 skyrių).

Kolestiraminas ir kolestipolio dervos. Anijonais pasikeičiančios dervos sutrikdo kartu vartojamo hidrochlorotiazido absorbciją iš virškinimo trakto. CoAprovel reikia vartoti mažiausiai prieš vieną valandą arba praėjus keturioms valandoms po šių vaistų vartojimo.

Kortikosteroidai, AKTH. Gali sumažėti elektrolitų, ypač kalio, kiekis organizme.

Rusmenės glikozidai. Dėl tiazidų sukeltos hipokalemijos ar hipomagnezemijos gali padidėti rusmenės preparatų sukeliamos aritmijos pasireiškimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo. Kai kuriems pacientams nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo gali silpninti kartu vartojamų tiazidinių diuretikų sukeliamą diurezinį, natrio išskyrimą iš organizmo didinantį ir antihipertenzinį poveikį.

Kraujagysles sutraukiantys aminai (pvz., noradrenalinai). Gali silpnėti kraujagysles sutraukiančių aminų poveikis, tačiau ne tiek, kad jų nebūtų galima vartoti.

Nedepoliarizuojantys skeleto raumenų relaksantai (pvz., tubokurarinai). Hidrochlorotiazidas gali stiprinti nedepoliarizuojančio poveikio skeleto raumenų relaksantų sukeliamą poveikį.

Vaistiniai preparatai nuo podagros. Hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujyje, todėl gali reikėti keisti vaistinių preparatų nuo podagros dozę. Gali reikėti didinti probenecido ar sulfipirazono dozę. Vartojant tiazidinių diuretikų kartu su alopurinoliu, gali dažniau pasireikšti padidėjusio jautrumo alopurinoliui reakcija.

Kalcio druskos. Tiazidiniai diuretikai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu, todėl gali padidėti jo kiekis kraujyje. Jei reikia vartoti kalcio papildų ar kalcį tausančių vaistinių preparatų (pvz., vitamino D), reikia stebėti kalcio kiekį kraujyje bei, atsižvelgiant į jį, keisti kalcio dozę.

Karbamazepinas. Vartojant kartu karbamazepino ir hidrochlorotiazido, nustatyta padidėjusi simptominės hiponatremijos pasireiškimo rizika. Šių vaistinių preparatų vartojant kartu, reikia tirti elektrolitų koncentraciją. Jeigu įmanoma, reikėtų skirti kitos grupės diuretikų.

Kitokia sąveika. Tiazidai gali stiprinti kartu vartojamų betaadrenoblokatorių ar diazoksido gliukozės kiekį kraujyje didinantį poveikį. Anticholinerginiai vaistiniai preparatai (pvz., atropinas, beperidenas), slopindami virškinimo trakto motoriką bei lėtinami skrandžio ištuštinimą, gali didinti biologinių tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tiazidai didina amantadino sukeliamo nepageidaujamo poveikio pasireiškimo pavojų. Tiazidai gali mažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų slopinamąjį poveikį mieloidiniam audiniui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Hydrochlorotiazidas

Hydrochlorotiazido vartojimo nėštumo laikotarpiu, ypač pirmą trimestrą, patirties yra nedaug. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenų nepakanka. Hydrochlorotiazido patenka per placentą. Atsižvelgiant į farmakologinį veikimo mechanizmą yra manytina, kad vartojamas antrą ir trečią nėštumo trimestrus jis gali sutrikdyti vaisiaus ir placentos kraujotaką bei paveikti vaisių ir naujagimių (sukelti geltą, elektrolitų pusiausvyros sutrikimų ir trombocitopeniją).

Hydrochlorotiazido negalima vartoti gestacinei edemai, gestacinei hipertenzijai ar preeklampsijai gydyti, kadangi jis gali sumažinti plazmos tūrį ir pabloginti placentos kraujotaką, nesukeldamas palankaus poveikio ligos eigai.

Be to, hydrochlorotiazido negalima vartoti nėščių moterų pirminei hipertenzijai gydyti, išskyrus retus atvejus, kai kitaip gydyti negalima.

Kadangi CoAprovel tabletėse yra hydrochlorotiazido, pirmus tris nėštumo mėnesius jų vartoti nerekomenduojama. Planuojančioms pastoti moterims vietoj CoAprovel reikia paskirti kitą tinkamą gydymą.

Žindymas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Kadangi nėra informacijos apie CoAprovel vartojimą žindymo metu, CoAprovel yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

Hydrochlorotiazidas

Nedidelis hydrochlorotiazido kiekis išsiskiria į motinos pieną. Didelės tiazidų dozės sukelia stiprią diurezę, todėl gali slopinti pieno gaminimąsi. CoAprovel vartoti žindymo metu nerekomenduojama. Jei žindymo metu CoAprovel vartojama, reikia skirti kiek įmanoma mažesnę vaisto dozę.

Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nesitikima, kad CoAprovel veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuotojai ir valdantieji mechanizmus turi žinoti, kad gydant hipertenziją, retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Irbesartano ir hydrochlorotiazido derinys

Tarp 898 hipertenzija sergančių pacientų, dalyvavusių placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose ir gydytų įvairiomis irbesartano ir hydrochlorotiazido dozėmis (nuo 37,5 mg / 6,25 mg iki 300 mg / 25 mg), 29,5% pasireiškė nepageidaujamų reakcijų. Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigimas (5,6% atvejų), nuovargis (4,9%), pykinimas ar vėmimas (1,8%) ir sutrikęs šlapinimasis (1,4%). Be to, šių klinikinių tyrimų metu taip pat dažnai pasireiškė padidėję kraujo šlapalo azoto (2,3%), kreatinazės (1,7%) bei kreatinino (1,1%) kiekiai.

1 lentelėje pateiktos spontaniniuose pranešimuose aprašytos ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios ir spontaniniuose pranešimuose aprašytos nepageidaujamos reakcijos		
<i>Tyrimai</i>	Dažni:	padidėjęs kraujo šlapalo azoto, kreatinino bei kreatinkinazės kiekis
	Nedažni:	sumažėjęs kalio bei natrio kiekis kraujo serume
<i>Širdies sutrikimai</i>	Nedažni:	alpimas, hipotenzija, tachikardija, edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni:	galvos svaigimas
	Nedažni:	ortostatinis galvos svaigimas
	Dažnis nežinomas:	galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	spengimas ausyse
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės 1ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	kosulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni:	pykinimas ar vėmimas
	Nedažni:	viduriavimas
	Dažnis nežinomas:	dispepsija, sutrikęs skonio jautrumas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažni:	sutrikęs šlapinimasis
	Dažnis nežinomas:	sutrikusi inkstų funkcija, įskaitant pavienius inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni:	galūnių patinimas
	Dažnis nežinomas:	sąnarių ar raumenų skausmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hiperkaliemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni:	kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni:	nuovargis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	padidėjusio jautrumo reakcija, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</i>	Nedažni:	gelta
	Dažnis nežinomas:	hepatitas, sutrikusi kepenų funkcija
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Nedažni:	sutrikusi lytinė funkcija, pakitęs libido

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis. Be aukščiau išvardytų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių vartojant sudėtinį vaistinį preparatą, gydant CoAprovel gali atsirasti ir kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų. Toliau 2 ir 3 lentelėse pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant atskiras CoAprovel sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant tik irbesartaną		
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anemija, trombocitopenija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni:	krūtinės skausmas

<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, įskaitant anafilaksinį šoką
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hipoglikemija
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Reti:	žarnyno angioneurozinė edema
3 lentelė. Vartojant tik hidrochlorotiazidą pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos		
<i>Tyrimai</i>	Dažnis nežinomas:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (įskaitant hipokaliemiją ir hiponatremiją, žr. 4.4 skyrių), hiperurikemija, gliukozurija, hiperglikemija, padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	širdies aritmija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	aplatinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	galvos sukimasis, parestezija, svaigulys, nenustygstamumas
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	praeinantis neryškus matymas, ksantopsija, ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarąjo kampo glaukoma, chorioidinė efuzija (skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros)
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Labai reti:	ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS) (žr. 4.4 skyrių)
	Dažnis nežinomas:	kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	pankreatitas, anoreksija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio dirginimas, seilių liaukų uždegimas, apetito stoka
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	intersticinis nefritas, sutrikusi inkstų funkcija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, toksinė epidermolizė, nekrozinis angitas (vaskulitas, odos vaskulitas), į odos raudonąją vilkligę panaši reakcija, odos raudonosios vilkligės suaktyvėjimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, dilgėlinė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	silpnumas, raumenų spazmai
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	ortostatinė hipotenzija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnis nežinomas:	karščiavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	gelta (intrahepatinė cholestazinė gelta)
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	depresija, miego sutrikimas
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>	Dažnis nežinomas:	nemelanominis odos vėžys (bazalinių ląstelių karcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma)

Nemelanominis odos vėžys. Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Didinant hidrochlorotiazido dozę, gali dažniau pasireikšti nuo dozės priklausančių nepageidaujamų reiškinių (ypač elektrolitų pusiausvyros sutrikimų).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie asmenų, perdozavusių CoAprovel, gydymą nėra. Pacientą reikia atidžiai stebėti, taikyti palaikomąjį ir simptominį gydymą. Gydymas priklauso nuo laiko, praėjusio po perdozavimo, bei simptomų sunkumo. Siūloma sukelti vėmimą ir (arba) išplauti skrandį. Gali būti naudinga duoti gerti aktyvintos anglies. Dažnai reikia nustatinėti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti ant nugaros ir kiek galima greičiau suleisti druskų ir skysčių preparatų.

Labiausiai tikėtini irbesartano perdozavimo simptomai yra hipotenzija ir tachikardija, taip pat galima bradikardija.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokaliemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai yra pykinimas ir somnolencija. Dėl hipokaliemijos gali atsirasti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu.

Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Kiek hemodialize galima pašalinti hidrochlorotiazido, nenustatyta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – angiotenzino II antagonistai, deriniai. ATC kodas – C09DA04.

Veikimo mechanizmas

CoAprovel yra angiotenzino II receptorių antagonistų ir tiazidų grupės diuretikų hidrochlorotiazido sudėtinis vaistinis preparatas. Kartu vartojamos šios sudedamosios dalys turi adityvų antihipertenzinį poveikį, todėl kraujospūdis mažėja daugiau, negu gydant kuria nors viena veikliąja medžiaga.

Irbesartanas yra stiprus, geriamasis, selektyvus angiotenzino II receptorių (AT₁ tipo) antagonistas. Manoma, kad jis slopina visus pokyčius, kurie atsiranda angiotenzinui II veikiant AT₁ receptorių, nepriklausomai nuo angiotenzino II sintezės šaltinio ir būdo. Dėl selektyvaus antagonistinio poveikio angiotenzino II receptoriams (AT₁) kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, asmenims, kuriems negresia elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojus, kalio kiekis kraujo serume smarkiai nesikeičia (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Irbesartanas neslopina AKF (kininazės II) - fermento, kuris dalyvauja susidarant angiotenzinui II bei skaldo bradikininą į neveiklius metabolitus. Kad irbesartanas veiktų, metabolinis aktyvinimas nereikalingas.

Hidrochlorotiazidas yra tiazidinis diuretikas. Koks tiazidinių diuretikų antihipertenzinio poveikio būdas, gerai nežinoma. Tiazidai, tiesiogiai veikdami elektrolitų reabsorbciją inkstų kanalėliuose, tiesiogiai ir maždaug vienodai didina natrio ir chlorido išsiskyrimą. Dėl diurezinio hidrochlorotiazido poveikio mažėja kraujo plazmos tūris, didėja renino aktyvumas kraujo plazmoje ir aldosterono sekrecija, todėl su šlapimu daugiau išskiriama kalio ir bikarbonatų, mažėja kalio kiekis kraujo serume.

Dėl renino angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo kartu vartojamas irbesartanas mažina kalio netekimą, kurį skatina diuretikai. Pavartojus hidrochlorotiazido, diurezinis poveikis pasireiškia po 2 valandų, stipriausias būna maždaug po 4 valandų, poveikis trunka 6-12 valandų.

Kartu vartojamos terapinės hidrochlorotiazido ir irbesartano dozės turi adityvų nuo dozės priklausomą antihipertenzinį poveikį. Pacientams, kuriems 300 mg irbesartano paros dozė kraujospūdžio tinkamai nereguliavo, pridėjus 12,5 mg hidrochlorotiazido, diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) buvo sumažėjęs 6,1 mm Hg daugiau, negu vartojusiems placebo. Sudėtinis vaistinis preparatas, kuriame yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido, sistolinį ir diastolinį kraujospūdį sumažino daugiau nei placebo, atitinkamai 13,6 mm Hg ir 11,5 mm Hg.

Nedaug klinikinių duomenų (7 iš 22 pacientų) leidžia manyti, kad pacientams, kuriems 300 mg / 12,5 mg dozė kraujospūdžio nereguliuoja, ji sureguliuoti galima padidinus dozę iki 300 mg / 25 mg. Šiems pacientams vartojant pastarąją dozę, nustatytas labiau (atitinkamai 13,3 mm Hg ir 8,3 mm Hg) sumažėjęs sistolinis kraujospūdis (SKS) ir diastolinis kraujospūdis (DKS).

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija ir vartojančių po 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido vieną kartą per parą, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) sumažėjo daugiau negu vartojusiems placebo, t. y. atitinkamai 12,9 mm Hg ir 6,9 mm Hg. Stipriausias poveikis pasireiškė po 3 - 6 valandų. Stebint kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad pacientams, vartojantiems 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido vieną kartą per parą, lyginant su vartojančiais placebo, sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas ilgiau negu 24 valandas buvo didesnis, t. y. atitinkamai 15,8 mm Hg ir 10 mm Hg. Stebint arterinį kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad dozės veikimo pabaigoje kraujospūdžio sumažėjimas atitiko 100 % CoAprovel 150 mg / 12,5 mg dozės sukulto stipriausio sumažėjimo. Kraujospūdį manžete matuojant apsilankymų pas gydytoją metu, jo sumažėjimas dozės veikimo pabaigoje atitiko 68 % CoAprovel 150 mg / 12,5 mg ir 76 % CoAprovel 300 mg / 12,5 mg sukulto didžiausio sumažėjimo. Poveikis truko 24 valandas, o tuo metu, kai koncentracija buvo didžiausia, per daug kraujospūdis nesumažėjo. Vartojimas vieną kartą per parą kraujospūdį nuolat mažina saugiai ir veiksmingai.

Pacientams, kurių kraujospūdžio 25 mg hidrochlorotiazido paros dozė tinkamai nereguliuoja, pridėjus irbesartano sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo daugiau, t. y. atitinkamai 11,1 mm Hg ir 7,2 mm Hg, lyginant su placebo.

Kraujospūdį mažinantis irbesartano ir hidrochlorotiazido poveikis tampa pastebimas jau po pirmosios dozės pavartojimo, stipresnis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausiai būna po 6 - 8 savaitių. Ilgalaikių stebimųjų klinikinių tyrimų metu sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato veiksmingumas išliko ilgiau nei metus. Nors tai netirta specialiai su CoAprovel, tačiau atoveiksmio hipertenzijos nei vartojant irbesartaną, nei vartojant hidrochlorotiazidą nepastebėta.

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis ligotumui ir mirštamumui netirtas. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad ilgalaikis gydymas hidrochlorotiazidu mažina ligotumą ir mirštamumą dėl širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Amžius ir lytis įtakos CoAprovel poveikiui neturi. Irbesartano monoterapija, kaip ir kiti renino bei angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, žymiai silpniau veikia juodaodžius hipertenzija sergančius pacientus. Jei irbesartanas vartojamas kartu su maža hidrochlorotiazido doze (pvz., 12,5 mg per parą), antihipertenzinis poveikis ir juodaodžiams, ir kitų rasių pacientams esti panašus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas daugiacentris, atsitikrinių imčių, dvigubai aklas, palyginamuoju vaistu kontroliuotas, paralelinių grupių, 8 savaitių trukmės klinikinis tyrimas, kuriame vertintas sunkia hipertenzija (kuri apibrėžiama, kai diastolinis kraujospūdis sėdint (sDKS) yra ≥ 110 mmHg) sergančių pacientų pradinio gydymo CoAprovel veiksmingumas ir saugumas. Iš viso 697 pacientai atsitiktine tvarka buvo

suskirstyti santykiu 2:1 į irbesartano/hidrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg arba irbesartano 150 mg grupes. Po vienos savaitės vaisto dozė buvo sistemingai titruojama (prieš įvertinant mažesnės dozės poveikį) iki atitinkamai irbesartano/hidrochlorotiazido 300 mg / 25 mg arba irbesartano 300 mg dozės.

58 % į klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų buvo vyrai. Pacientų vidutinis amžius buvo 52,5 metų, 13 % iš jų buvo ≥ 65 metų ir tik 2 % - ≥ 75 metų amžiaus. Dvylika procentų (12 %) pacientų sirgo diabetu, 34 % pacientų buvo nustatyta hiperlipidemija, o 3,5 % - stabili krūtinės angina (ji buvo dažniausiai diagnozuota širdies ir kraujagyslių sistemos liga).

Pagrindinis šio klinikinio tyrimo tikslas buvo palyginti pacientų, kurių sDKS po 5 gydymo savaitių tapo kontroliuojamas (t.y. sDKS tapo < 90 mmHg), dalį abejuose gydymo grupėse. sDKS tapo < 90 mmHg 47,2 % pacientų, vartojusių sudėtinį vaistinį preparatą, lyginant su 33,2 % irbesartano grupės pacientų ($p = 0,0005$). Pacientų vidutinis kraujospūdis tyrimo pradžioje abiejuose gydymo grupėse buvo apytiksliai 172/113 mmHg. Po 5 gydymo savaitių sSKS/sDKS irbesartano/hidrochlorotiazido ir irbesartano grupėse sumažėjo atitinkamai 30,8/24,0 mmHg ir 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Sudėtinį vaistinį preparatą vartojusiems pacientams nepageidaujamų reiškinių pobūdis ir dažnis buvo panašus kaip ir vienu irbesartanu gydytiems pacientams. Per 8 gydymo savaites nebuvo gauta pranešimų apie pasireiškusias sinkopes abiejų grupių pacientams. Derinio ir irbesartano grupėse atitinkamai 0,6 % ir 0 % pacientų pasireiškė hipotenzija, o 2,8 % ir 3,1 % pacientų - galvos svaigimas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažaida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV. Atliekant vieną tyrimą, buvo tiriama populiacija, sudaryta iš 71 533 BLK ir 8 629 PLK sergančių pacientų, kurie buvo lyginami su atitinkamai 1 430 833 ir 172 462 kontroliniais pacientais. Vartojant dideles HCTZ dozes (kumuliacinė dozė – $\geq 50\,000$ mg) koreguotas BLK rizikos santykis (RS) buvo 1,29 (95 proc. PI: 1,23–1,35) ir PLK RS - 3,98 (95 proc. PI: 3,68–4,31). Tiek BLK, tiek PLK atveju buvo nustatytas aiškus kumuliacinės dozės ir organizmo atsako

ryšys. Atliekant kitą tyrimą, buvo nustatyta galima lūpos vėžio (PLK) ir HCTZ vartojimo sąsaja – taikant rizikos grupės imties sudarymo strategiją, 633 lūpos vėžiu sergančių pacientų buvo palyginti su 63 067 kontroliniais pacientais. Kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys buvo įrodytas nustačius koreguotą RS, kuris buvo 2,1 (95 proc. PI: 1,7–2,6), RS padidėjo iki 3,9 (3,0–4,9) vartojant dideles vaistinio preparato dozes (~25 000 mg) ir iki 7,7 (5,7–10,5) esant didžiausiai kumuliacinei dozei (~100 000 mg) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartu vartojami hidrochlorotiazidas ir irbesartanas vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

Absorbcija

Išgerti irbesartanas ir hidrochlorotiazidas yra aktyvūs. Jie yra veiklūs be biotransformacijos. Išgėrus CoAprovel, absoliutusias biologinis irbesartano prieinamumas yra 60 - 80 %, hidrochlorotiazido 50 - 80 %. Maistas nekeičia biologinio CoAprovel prieinamumo. Išgėrus preparato, didžiausia irbesartano koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 valandų, hidrochlorotiazido - po 1 - 2,5 valandų.

Pasiskirstymas

Apie 96 % irbesartano jungiasi prie kraujo plazmos baltymų, šiek tiek prie kraujo ląstelių. Irbesartano pasiskirstymo tūris yra 53 - 93 litrai. Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi 68 % hidrochlorotiazido, jo tariamasis pasiskirstymo tūris yra 0,83 - 1,14 l/kg.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių nei 600 mg dozių absorbcija didėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Bendrasis klirensas yra 157 - 176 ml/min., inkstų – 3 - 3,5 ml/min. Irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 valandų. Vaistinio preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 3 paras nuo vartojimo pradžios. Kartą per parą geriant kartotines dozes, šiek tiek irbesartano (< 20 %) susikaupia kraujo plazmoje. Tyrimų duomenimis, hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė, tačiau pusinės jo eliminacijos laikas ir kaupimasis organizme nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvų žmonių (≥ 65 metų) organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreivę (AUC) ir C_{max} buvo kiek didesni nei jaunesnių (18 - 40 metų), tačiau galutinis pusinės eliminacijos laikas reikšmingai nepakito. Senyviams žmonėms dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 5 - 15 valandų.

Biotransformacija

Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančios radioaktyviosios dozės būna susijusi su nepakitusiu irbesartanu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse, vykstant konjugacijai su gliukuronidu ir oksidacijai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (apie 6 %). *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad irbesartanas pirmiausia oksiduojamas citochromo P 450 izofermento CYP2C9. Izofermento CYP3A4 įtaka yra silpna.

Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai eliminuojami su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, apie 20 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau nei 2 % dozės su šlapimu išsiskyrė nepakitusio irbesartano pavidalu. Hidrochlorotiazidas organizme nemetabolizuojamas, iš organizmo jis greitai eliminuojamas pro inkstus. Mažiausiai 61 % išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu per 24 valandas. Hidrochlorotiazidas prasiskverbia per placentos barjerą, bet ne per kraujo ir smegenų barjerą, patenka į motinos pieną.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie gydomi hemodialize, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nepakinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra < 20 ml/min., organizme hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas pailgėja ir būna 21 valanda.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo kepenų ciroze, organizme irbesartano farmakokinetika labai nepakinta. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme kinetika netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Irbesartanas / hidrochlorotiazidas

Iki 6 mėnesių trukusių tyrimų su žiurkėmis ir makakomis rezultatai parodė, kad šio derinio vartojimas nesustiprino jokio pranešto atskiros veikliosios medžiagos toksinio poveikio ir nesukėlė jokio naujo toksinio poveikio. Be to, nebuvo pastebėta jokio toksinio sinerginio poveikio.

Duomenų apie irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio mutageninį bei klastogeninį poveikį nėra. Karcinogeninis poveikis gyvūnams netirtas.

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis vaisingumui tyrimuose su gyvūnais nebuvo vertinamas. Žiurkėms, kurioms kartu buvo skiriamas irbesartanas ir hidrochlorotiazidas dozėmis, sukeliančiomis toksinį poveikį patelei, teratogeninio poveikio nepastebėta.

Irbesartanas

Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu didelės irbesartano dozės sukėlė raudonųjų kraujo ląstelių parametrų sumažėjimą. Skiriant labai dideles dozes, žiurkėms ir makakoms pasireiškė degeneracinių pokyčių inkstuose (tokių kaip intersticinis nefritas, kanalėlių išsiplėtimas, bazofiliniai kanalėliai, padidėjusi urėjos ir kreatinino koncentracija kraujo plazmoje), kurie laikomi antriniais irbesartano hipotenzinio poveikio, sumažinusio inkstų perfuziją, padariniais. Be to, irbesartanas sukėlė jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją/hipertrofiją. Manoma, kad tokius pokyčius sukėlė farmakologinis irbesartano poveikis ir jo klinikinė reikšmė yra maža.

Duomenų apie mutageninį, klastogeninį bei kancerogeninį poveikį nėra.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad vaistinis preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukciniams savybėms. Tyrimai su gyvūnais, kuriems buvo skiriamas irbesartanas, parodė, kad žiurkių vaisiams pasireiškė laikinas toksinis poveikis (padidėjęs ertmių susidarymas inkstų geldelėse, hidroureteris arba poodinė edema), kuris išnyko po gimimo. Triušiams skiriant dozes, kurios patelei sukėlė reikšmingą toksinį poveikį, įskaitant nugaišimą, buvo pastebėta vaikingumo nutrūkimo arba ankstyvos rezorbcijos atvejų. Žiurkėms ir triušiams teratogeninio poveikio nepastebėta. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Hidrochlorotiazidas

Kai kuriuose eksperimentiniuose modeliuose gauta nevienareikšmių duomenų, patvirtinančių genotoksinį ar kancerogeninį poveikį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Koloidinis silicio dioksidas, hidratuotas
Pregelifikuotas kukurūzų krakmolą
Raudonasis ir geltonasis geležies oksidai (E172).

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 28 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 98 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. spalio 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2008 m. spalio 01 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CoAprovel 300 mg / 12,5 mg tabletės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg irbesartano (*irbesartanum*) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido (*hydrochlorothiazidum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje tabletėje yra 65,8 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Persikų spalvos, abipus išgaubta, ovalios formos tabletė, kuri vienoje pusėje paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kitoje - skaitmeniu "2776".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

Šis fiksuotų dozių derinys skirtas suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik irbesartanu arba hidrochlorotiazidu, sureguliuojamas nepakankamai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

CoAprovel galima vartoti kartą per parą valgio metu arba nevalgius.

Dozę rekomenduojama nustatyti gydant kiekvieną veikliąją medžiagą (irbesartanu ir hidrochlorotiazidu) atskirai.

Jei kliniškai galima, monoterapiją galima tiesiogiai keisti gydymu fiksuotų dozių deriniu:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik hidrochlorotiazidu arba 150 mg irbesartano doze, reguliuojamas nepakankamai;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant 300 mg irbesartano doze arba CoAprovel 150 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.
- CoAprovel 300 mg/25 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant CoAprovel 300 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Didesnės nei 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido paros dozės vartoti nerekomenduojama.

Jei reikia, CoAprovel galima vartoti kartu su kitu antihipertenziniu vaistiniu preparatu (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Specialios pacientų grupės

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi vaistiniame preparate yra hidrochlorotiazido, CoAprovel vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), nerekomenduojama. Jiems

geriau tinka Henlės kilpoje veikiantys diuretikai negu tiazidai. Jeigu pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, CoAprovel gydyti negalima. Jeigu kepenų funkcija sutrikusi, tiazidų reikia skirti atsargiai. Jei yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, CoAprovel dozės keisti nereikia (žr. 4.3 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms CoAprovel dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

CoAprovel nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi saugumas ir veiksmingumas neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba kitiems sulfamidų dariniams (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys)
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.)
- Gydimui atspari hipokaliemija ar hiperkalcemija
- Sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas, tulžinė kepenų cirozė ar cholestazė
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG) < 60 ml/min./1,73 m²), CoAprovel negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipotenzija ir skysčio kiekio organizme sumažėjimas. Retais atvejais hipertenzija sergantiems pacientams CoAprovel gali sukelti simptominę hipotenziją nesant kitų hipotenzijos rizikos veiksnių. Simptominė hipotenzija galima pacientams, kuriems dėl intensyvaus gydymo diuretikais, mažo natrio kiekio maiste, viduriavimo ar vėmimo yra sumažėjęs skysčių ir (ar) natrio kiekis organizme. Prieš pradėdant gydyti CoAprovel, šiuos pokyčius reikia pašalinti.

Inkstų arterijų stenozė ir renovaskulinė hipertenzija. Pacientams, sergantiems abiejų inkstų arterijų ar vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenoze bei gydomiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių antagonistais, yra padidėjęs sunkios hipotenzijos bei inkstų funkcijos nepakankamumo pasireišimo pavojus. Nors gydant CoAprovel tokių komplikacijų atvejų nepastebėta, tačiau tikėtina, kad jos galimos.

Sutrikusi inkstų funkcija, inksto persodininimas. CoAprovel gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo CoAprovel patirties nėra. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių), CoAprovel gydyti negalima. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali atsirasti su tiazidinių diuretikų vartojimu susijusi azotemija. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, tačiau kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Vis dėlto tuos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min. bet < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato, kuriame yra nekintanti veikliųjų medžiagų dozė, reikia skirti atsargiai.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas. Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Sutrikusi kepenų funkcija. Pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, tiazidais reikia gydyti atsargiai, kadangi ir nedideli skysčių ir elektrolitų pusiausvyros pokyčiai gali skatinti hepatinės komos pasireišimą. Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi, CoAprovel negydyti.

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija. Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, gydyti šiuo vaistiniu preparatu, kaip ir kitais kraujagyslių plečiamaisiais vaistiniais preparatais, reikia itin atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas. Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, veikiančius per renino ir angiotenzino sistemą, paprastai nereaguoja, vadinasi, jų gydyti CoAprovel nerekomenduojama.

Poveikis metabolizmui ir endokrininei sistemai. Tiazidai gali bloginti gliukozės toleravimą. Vartojant tiazidinių diuretikų gali pasireikšti slaptasis diabetas. Irbesartanas gali sukelti hipoglikemiją, ypač cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Pacientams, kurie yra gydomi insulinu ar antidiabetiniais vaistiniais preparatais, būtina apsvarstyti tinkamą gliukozės kiekio kraujyje stebėjimą. Pagal poreikį gali reikėti koreguoti insulino ar antidiabetinių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.5 skyrių).

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio ir trigliceridų kiekio didėjimas kraujyje, bet CoAprovel tabletėse esanti 12,5 mg dozė tokį poveikį sukelia silpną arba visai jo nesukelia. Kai kuriems pacientams, vartojantiems tiazidų, gali pasireikšti hiperurikemija ar podagra.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas. Gydant CoAprovel, kaip ir bet koku kitu diuretiku, reikia reguliariai tirti elektrolitų kiekį kraujyje serume.

Tiazidai, tarp jų ir hidrochlorotiazidas, gali sutrikdyti skysčių ar elektrolitų pusiausvyrą (sukelti hipokaliemiją, hiponatremiją, hipochloreminę acidozę). Įspėjamieji skysčių ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimo požymiai yra burnos džiūvimas, troškulys, silpnumas, letargija, mieguistumas, nenustygstamumas, raumenų skausmas, mėšlungis, nuovargis, hipotenzija, oligurija, tachikardija, virškinimo trakto sutrikimas, pavyzdžiui, pykinimas ar vėmimas.

Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokaliemiją, bet kartu vartojamas irbesartanas gali ją silpninti. Hipokaliemijos pasireišimo pavojus yra didžiausias, kai yra kepenų cirozė, gausi diurezė, gaunama nepakankamai elektrolitų su maistu, kartu vartojama kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH). Dėl CoAprovel sudėtyje esančio irbesartano kalio organizme gali padaugėti, ypač pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) širdies nepakankamumas arba sergantiems cukriniu diabetu. Rizikos grupės pacientams rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį serume. Kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų ar druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio kartu su CoAprovel reikia vartoti labai atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Nėra įrodymų, kad irbesartanas mažina diuretikų sukeliamos hiponatremijos pasireišimą arba saugo nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna lengvas, dėl jo paprastai gydyti nereikia.

Tiazidai gali mažinti kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimą tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Tiazidai gali greičiau išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to sukelti hipomagnezemiją.

Žarnyno angioneurozinė edema. Gauta pranešimų apie žarnyno angioneurozinės edemos atvejus, pasireiškusius pacientams, gydytiems angiotenzino II receptorių antagonistais (įskaitant CoAprovel) (žr. 4.8 skyrių). Šiems pacientams pasireiškė pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Nutraukus angiotenzino II receptorių antagonistų vartojimą, simptomai išnyko. Diagnozavus žarnyno angioneurozinę edemą, reikia nutraukti CoAprovel vartojimą ir pradėti atitinkamą stebėseną, kol simptomai visiškai išnyksta.

Litis. Ličio kartu su CoAprovel skirti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Dopingo tyrimai. Hidrochlorotiazidas, esantis šiame vaistiniame preparate, gali lemti teigiamą dopingo tyrimo rezultatą.

Bendrasis poveikis. Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija daugiausia priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo (pavyzdžiui, sergantys sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę), gydymas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais arba šią sistemą veikiančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais su ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Kaip ir vartojant kitokių antihipertenzinių vaistų, išemine kardiopatija ar išemine širdies liga sergančius pacientus dėl pernelyg sumažėjusio kraujospūdžio gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Hidrochlorotiazidas padidėjusio jautrumo reakciją gali sukelti ir alergija ar bronchų astma nesirgusiems, ir sirgusiems pacientams, bet didesnis pavojus gresia pastariesiems.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta sisteminės raudonosios vilkligės paūmėjimo ar pasunkėjimo atvejų.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jei padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia vaisto vartojimo metu, rekomenduojama gydymą juo nutraukti. Jei manoma, kad diuretikų vartojimą būtina atnaujinti, rekomenduojama apsaugoti atviras odos vietas nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Nėštumas. Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Chorioidinė efuzija (skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros), ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarąjo kampo glaukoma. Sulfonamidų grupės vaistiniai preparatai ar sulfamidų dariniai gali sukelti idiosinkrazinę reakciją ir dėl to gali pasireikšti skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros su regėjimo lauko defektu, praeinanti miopija ir ūminė uždarąjo kampo glaukoma. Hidrochlorotiazidas yra sulfamidas, o iki šiol yra gauta tik pavienių pranešimų apie pasireiškusius ūminės uždarąjo kampo glaukomos atvejus vartojant hidrochlorotiazidą. Jos simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsirasdavo po kelių valandų ar savaičių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma ūminė uždarąjo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti vaisto vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarąjo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusios alergijos sulfamidui ar penicilinui (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

CoAprovel 300 mg / 12,5 mg tabletėje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

CoAprovel 300 mg / 12,5 mg tabletėje yra natrio. Šio vaistinio preparato kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Nemelanominis odos vėžys

Atlikus du epidemiologinius tyrimus, pagrįstus Danijos nacionalinio vėžio registro duomenimis, nustatyta, kad didėjant kumuliacinei hidrochlorotiazido (toliau – HCTZ) dozei, didėja nemelanominio odos vėžio (NOV) [bazalinių ląstelių karcinomos (BLK) ir plokščiųjų ląstelių karcinomos (PLK)] rizika. Gali būti, kad fotosensibilizuojantis HCTZ poveikis veikia kaip NOV sukeliantis mechanizmas.

HCTZ vartojančius pacientus reikia informuoti apie NOV riziką, taip pat jiems reikia patarti reguliariai pasitikrinti, ar ant odos neatsirado naujų pakitimų, o pastebėjus įtartinų odos pakitimų, nedelsiant apie tai pranešti gydytojui. Pacientams reikia patarti imtis galimų prevencinių priemonių, pvz., kuo mažiau būti saulėje ir vengti ultravioletinių spindulių, o būnant saulėje naudoti atitinkamas apsaugos priemones siekiant sumažinti odos vėžio riziką. Įtartinus odos pakitimus reikia kuo skubiau ištirti, esant galimybei, atliekant histologinius biopsinės medžiagos tyrimus. Pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas NOV, taip pat gali tekti persvarstyti galimybę vartoti HCTZ (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Ūminis toksinis poveikis kvėpavimo sistemai

Gauta pranešimų apie pavartojus hidrochlorotiazido nustatytus labai retus sunkius ūminio toksinio poveikio kvėpavimo sistemai, įskaitant ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS), atvejus. Paprastai plaučių edema išsivysto praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų po hidrochlorotiazido pavartojimo. Prasidėjus šiai nepageidaujamai reakcijai, pasireiškia dusulys, karščiavimas, plaučių funkcijos pablogėjimas ir hipotenzija. Įtariant, kad tai yra ŪKSS, reikia nutraukti CoAprovel vartojimą ir skirti atitinkamą gydymą. Hidrochlorotiazido negalima skirti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė ŪKSS pavartojus hidrochlorotiazido.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai. Kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais vartojamo CoAprovel kraujospūdį mažinantis poveikis gali sustiprėti. Irbesartanas ir hidrochlorotiazidas (atitinkamai ne didesnėmis kaip 300 mg ir 25 mg dozėmis) buvo saugiai vartoti kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, įskaitant kalcio kanalų ir beta adrenoreceptorių blokatorius. Pacientų, kurie prieš gydymą vartojo didelę diuretikų dozę, organizme gali būti sumažėjęs skysčių kiekis, todėl jiems pradedant gydymą irbesartanu tiek kartu su tiazidais, tiek be jų, gresia didesnis hipotenzijos pavojus (žr. 4.4 skyrių), nebent prieš tai skysčių trūkumas pašalinamas.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno arba AKF inhibitoriai. Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Litis. Ličio preparatų vartojant kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, gali laikinai padidėti ličio koncentracija kraujyje ir dėl to sustiprėti jo toksinis poveikis. Iki šiol tik labai retais atvejais tokia sąveika pasireiškė ir su irbesartanu. Tiazidai mažina ličio inkstinį klirensą, todėl vartojant CoAprovel yra didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė. Vadinas, ličio preparatų kartu su CoAprovel vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei tai būtina, patariama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujyje.

Vaistiniai preparatai, keičiantys kalio kiekį organizme. Hidrochlorotiazido sukeliama kalio kiekio mažėjimą organizme kompensuoja kalį tausojantis irbesartano poveikis. Vis dėlto hidrochlorotiazido sukeliama kalio mažėjimą organizme tikėtina skatina kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeliantys hipokaliemiją (pavyzdžiui, kalio išskyrimą didinantys diuretikai, vidurių laisvinamieji vaistai, amfotericinas, karbenoksolonas, penicilino G natrio druska). Priešingai, jei kartu su renino ir angiotenzino sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais vartojama kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų, druskų papildų, kuriuose yra kalio, ar kitų kalio kiekį kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino natrio druskos), kalio kiekis kraujo serume gali padidėti. Rekomenduojama atitinkamai stebėti rizikos grupei priklausančių pacientų kalio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio organizme pokyčiai. Jei CoAprovel vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio serume pokyčiai (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais vaistiniais preparatais), reikia stebėti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Vartojant angiotenzino II antagonistus kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g per parą) bei neselektyviais NVNU), gali būti stebimas antihipertenzinio poveikio sumažėjimas. Kaip ir su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistų vartojimas kartu su NVNU gali skatinti inkstų funkcijos pablogėjimą (net iki ūminio inkstų nepakankamumo) bei kalio kiekio padidėjimą kraujo serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir taip bloga. Tokį derinį reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti ne tik pradėjus tokį gydymą, bet ir periodiškai po to.

Repaglinidas. Irbesartanas gali slopinti OATP1B1. Klinikinio tyrimo metu pranešta, kad irbesartanas, skirtas likus 1 valandai iki repaglinido vartojimo, didino repaglinido (OATP1B1 substrato) C_{max} ir AUC atitinkamai 1,8 karto ir 1,3 karto. Kito tyrimo metu apie reikšmingą farmakokinetinę sąveiką kartu vartojant abu vaistinius preparatus nepranešta. Dėl to gali reikėti koreguoti antidiabetinių vaistinių preparatų, tokių kaip repaglinidas, dozę (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hidrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, kurį metabolizuoja CYP2C9, reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakito.

Papildoma informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką. Kartu vartojant su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti vaistiniai preparatai.

Alkoholis. Gali sustiprėti ortostatinė hipotenzija.

Vaistiniai preparatai diabetui gydyti (geriamieji vaistiniai preparatai, insulinas). Gali tekti keisti vaistinių preparatų diabetui gydyti dozę (žr. 4.4 skyrių).

Kolestiraminas ir kolestipolio dervos. Anijonais pasikeičiančios dervos sutrikdo kartu vartojamo hidrochlorotiazido absorbciją iš virškinimo trakto. CoAprovel reikia vartoti mažiausiai prieš vieną valandą arba praėjus keturioms valandoms po šių vaistų vartojimo.

Kortikosteroidai, AKTH. Gali sumažėti elektrolitų, ypač kalio, kiekis organizme.

Rusmenės glikozidai. Dėl tiazidų sukeltos hipokalemijos ar hipomagnezemijos gali padidėti rusmenės preparatų sukeliamos aritmijos pasireišimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo. Kai kuriems pacientams nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo gali silpninti kartu vartojamų tiazidinių diuretikų sukeliamą diurezinį, natrio išskyrimą iš organizmo didinantį ir antihipertenzinį poveikį.

Kraujagysles sutraukiantys aminai (pvz., noradrenalinas). Gali silpnėti kraujagysles sutraukiančių aminų poveikis, tačiau ne tiek, kad jų nebūtų galima vartoti.

Nedepoliarizuojantys skeleto raumenų relaksantai (pvz., tubokurarinas). Hidrochlorotiazidas gali stiprinti nedepoliarizuojančio poveikio skeleto raumenų relaksantų sukeliamą poveikį.

Vaistiniai preparatai nuo podagros. Hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, todėl gali reikėti keisti vaistinių preparatų nuo podagros dozę. Gali reikėti didinti probenecido ar sulfipirazono dozę. Vartojant tiazidinių diuretikų kartu su alopurinoliu, gali dažniau pasireikšti padidėjusio jautrumo alopurinoliui reakcija.

Kalcio druskos. Tiazidiniai diuretikai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu, todėl gali padidėti jo kiekis kraujo serume. Jei reikia vartoti kalcio papildų ar kalcį tausojančių vaistinių preparatų (pvz., vitamino D), reikia stebėti kalcio kiekį kraujo serume bei, atsižvelgiant į jį, keisti kalcio dozę.

Karbamazepinas. Vartojant kartu karbamazepino ir hidrochlorotiazido, nustatyta padidėjusi simptominės hiponatremijos pasireiškimo rizika. Šių vaistinių preparatų vartojant kartu, reikia tirti elektrolitų koncentraciją. Jeigu įmanoma, reikėtų skirti kitos grupės diuretikų.

Kitokia sąveika. Tiazidai gali stiprinti kartu vartojamų betaadrenoblokatorių ar diazoksido gliukozės kiekį kraujo serume didinantį poveikį. Anticholinerginiai vaistiniai preparatai (pvz., atropinas, beperidenas), slopindami virškinimo trakto motoriką bei lėtindami skrandžio ištuštinimą, gali didinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tiazidai didina amantadino sukeliamo nepageidaujamo poveikio pasireiškimo pavojų. Tiazidai gali mažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų slopinamąjį poveikį mieloidiniam audiniui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Hydrochlorotiazidas

Hydrochlorotiazido vartojimo nėštumo laikotarpiu, ypač pirmą trimestrą, patirties yra nedaug. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenų nepakanka. Hydrochlorotiazido patenka per placentą. Atsižvelgiant į farmakologinį veikimo mechanizmą yra manytina, kad vartojamas antrą ir trečią nėštumo trimestrus jis gali sutrikdyti vaisiaus ir placentos kraujotaką bei paveikti vaisių ir naujagimių (sukelti geltą, elektrolitų pusiausvyros sutrikimų ir trombocitopeniją).

Hydrochlorotiazido negalima vartoti gestacinei edemai, gestacinei hipertenzijai ar preeklampsijai gydyti, kadangi jis gali sumažinti plazmos tūrį ir pabloginti placentos kraujotaką, nesukeldamas palankaus poveikio ligos eigai.

Be to, hydrochlorotiazido negalima vartoti nėščių moterų pirminei hipertenzijai gydyti, išskyrus retus atvejus, kai kitaip gydyti negalima.

Kadangi CoAprovel tabletėse yra hydrochlorotiazido, pirmus tris nėštumo mėnesius jų vartoti nerekomenduojama. Planuojančioms pastoti moterims vietoj CoAprovel reikia paskirti kitą tinkamą gydymą.

Žindymas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Kadangi nėra informacijos apie CoAprovel vartojimą žindymo metu, CoAprovel yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

Hydrochlorotiazidas

Nedidelis hydrochlorotiazido kiekis išsiskiria į motinos pieną. Didelės tiazidų dozės sukelia stiprią diurezę, todėl gali slopinti pieno gaminimąsi. CoAprovel vartoti žindymo metu nerekomenduojama. Jei žindymo metu CoAprovel vartojama, reikia skirti kiek įmanoma mažesnę vaisto dozę.

Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nesitikima, kad CoAprovel veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuotojai ir valdantieji mechanizmus turi žinoti, kad gydant hipertenziją, retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Irbesartano ir hydrochlorotiazido derinys

Tarp 898 hipertenzija sergančių pacientų, dalyvavusių placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose ir gydytų įvairiomis irbesartano ir hydrochlorotiazido dozėmis (nuo 37,5 mg / 6,25 mg iki 300 mg / 25 mg), 29,5% pasireiškė nepageidaujamų reakcijų. Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigimas (5,6% atvejų), nuovargis (4,9%), pykinimas ar vėmimas (1,8%) ir sutrikęs šlapinimasis (1,4%). Be to, šių klinikinių tyrimų metu taip pat dažnai pasireiškė padidėję kraujo šlapalo azoto (2,3%), kreatinkinazės (1,7%) bei kreatinino (1,1%) kiekiai.

1 lentelėje pateiktos spontaniniuose pranešimuose aprašytos ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusių ir spontaniniuose pranešimuose aprašytos nepageidaujamos reakcijos		
<i>Tyrimai</i>	Dažni:	padidėjęs kraujo šlapalo azoto, kreatinino bei kreatinkinazės kiekis
	Nedažni:	sumažėjęs kalio bei natrio kiekis kraujo serume
<i>Širdies sutrikimai</i>	Nedažni:	alpimas, hipotenzija, tachikardija, edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni:	galvos svaigimas
	Nedažni:	ortostatinis galvos svaigimas
	Dažnis nežinomas:	galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	spengimas ausyse
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės 1ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	kosulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni:	pykinimas ar vėmimas
	Nedažni:	viduriavimas
	Dažnis nežinomas:	dispepsija, sutrikęs skonio jautrumas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažni:	sutrikęs šlapinimasis
	Dažnis nežinomas:	sutrikusi inkstų funkcija, įskaitant pavienius inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni:	galūnių patinimas
	Dažnis nežinomas:	sąnarių ar raumenų skausmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hiperkaliemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni:	kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni:	nuovargis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	padidėjusio jautrumo reakcija, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Nedažni:	gelta
	Dažnis nežinomas:	hepatitas, sutrikusi kepenų funkcija
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Nedažni:	sutrikusi lytinė funkcija, pakitęs libido

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis. Be aukščiau išvardytų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių vartojant sudėtinį vaistinį preparatą, gydant CoAprovel gali atsirasti ir kurtai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų. Toliau 2 ir 3 lentelėse pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusių vartojant atskiras CoAprovel sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant tik irbesartaną		
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anemija, trombocitopenija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni:	krūtinės skausmas

<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, įskaitant anafilaksinį šoką
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hipoglikemija
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Reti:	žarnyno angioneurozinė edema
3 lentelė. Vartojant tik hidrochlorotiazidą pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos		
<i>Tyrimai</i>	Dažnis nežinomas:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (įskaitant hipokaliemiją ir hiponatremiją, žr. 4.4 skyrių), hiperurikemija, gliukozurija, hiperglikemija, padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	širdies aritmija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	aplatinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	galvos sukimasis, parestezija, svaigulys, nenustygstamumas
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	praeinantis neryškus matymas, ksantopsija, ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarąjo kampo glaukoma, chorioidinė efuzija (skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros)
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Labai reti:	ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS) (žr. 4.4 skyrių)
	Dažnis nežinomas:	kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	pankreatitas, anoreksija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio dirginimas, seilių liaukų uždegimas, apetito stoka
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	intersticinis nefritas, sutrikusi inkstų funkcija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, toksinė epidermolizė, nekrozinis angitas (vaskulitas, odos vaskulitas), į odos raudonąją vilkligę panaši reakcija, odos raudonosios vilkligės suaktyvėjimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, dilgėlinė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	silpnumas, raumenų spazmai
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	ortostatinė hipotenzija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnis nežinomas:	karščiavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	gelta (intrahepatinė cholestazinė gelta)
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	depresija, miego sutrikimas
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>	Dažnis nežinomas:	nemelanominis odos vėžys (bazalinių ląstelių karcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma)

Nemelanominis odos vėžys. Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Didinant hidrochlorotiazido dozę, gali dažniau pasireikšti nuo dozės priklausančių nepageidaujamų reiškinių (ypač elektrolitų pusiausvyros sutrikimų).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie asmenų, perdozavusių CoAprovel, gydymą nėra. Pacientą reikia atidžiai stebėti, taikyti palaikomąjį ir simptominį gydymą. Gydymas priklauso nuo laiko, praėjusio po perdozavimo, bei simptomų sunkumo. Siūloma sukelti vėmimą ir (arba) išplauti skrandį. Gali būti naudinga duoti gerti aktyviosios anglies. Dažnai reikia nustatinėti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti ant nugaros ir kiek galima greičiau suleisti druskų ir skysčių preparatų.

Labiausiai tikėtini irbesartano perdozavimo simptomai yra hipotenzija ir tachikardija, taip pat galima bradikardija.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokaliemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai yra pykinimas ir somnolencija. Dėl hipokaliemijos gali atsirasti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu.

Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Kiek hemodialize galima pašalinti hidrochlorotiazido, nenustatyta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – angiotenzino II antagonistai, deriniai. ATC kodas – C09DA04.

Veikimo mechanizmas

CoAprovel yra angiotenzino II receptorių antagonistas irbesartano ir tiazidų grupės diuretikas hidrochlorotiazido sudėtinis vaistinis preparatas. Kartu vartojamos šios sudedamosios dalys turi adityvų antihipertenzinį poveikį, todėl kraujospūdis mažėja daugiau, negu gydant kuria nors viena veikliąja medžiaga.

Irbesartanas yra stiprus, geriamasis, selektyvus angiotenzino II receptorių (AT₁ tipo) antagonistas. Manoma, kad jis slopina visus pokyčius, kurie atsiranda angiotenzinui II veikiant AT₁ receptorius, nepriklausomai nuo angiotenzino II sintezės šaltinio ir būdo. Dėl selektyvaus antagonistinio poveikio angiotenzino II receptoriams (AT₁) kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, asmenims, kuriems negresia elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojus, kalio kiekis kraujo serume smarkiai nesikeičia (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Irbesartanas neslopina AKF (kininazės II) - fermento, kuris dalyvauja susidarant angiotenzinui II bei skaldo bradikininą į neveiklius metabolitus. Kad irbesartanas veiktų, metabolinis aktyvinimas nereikalingas.

Hidrochlorotiazidas yra tiazidinis diuretikas. Koks tiazidinių diuretikų antihipertenzinio poveikio būdas, gerai nežinoma. Tiazidai, tiesiogiai veikdami elektrolitų reabsorbciją inkstų kanalėliuose, tiesiogiai ir maždaug vienodai didina natrio ir chlorido išsiskyrimą. Dėl diurezinio hidrochlorotiazido poveikio mažėja kraujo plazmos tūris, didėja renino aktyvumas kraujo plazmoje ir aldosterono

sekrecija, todėl su šlapimu daugiau išskiriama kalio ir bikarbonatų, mažėja kalio kiekis kraujo serume. Dėl renino angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo kartu vartojamas irbesartanas mažina kalio netekimą, kurį skatina diuretikai. Pavartojus hidrochlorotiazido, diurezinis poveikis pasireiškia po 2 valandų, stipriausias būna maždaug po 4 valandų, poveikis trunka 6-12 valandų.

Kartu vartojamos terapinės hidrochlorotiazido ir irbesartano dozės turi adityvų nuo dozės priklausomą antihipertenzinį poveikį. Pacientams, kuriems 300 mg irbesartano paros dozė kraujospūdžio tinkamai nereguliavo, pridėjus 12,5 mg hidrochlorotiazido, diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) buvo sumažėjęs 6,1 mm Hg daugiau, negu vartojusiems placebo. Sudėtinis vaistinis preparatas, kuriame yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido, sistolinį ir diastolinį kraujospūdį sumažino daugiau nei placebo, atitinkamai 13,6 mm Hg ir 11,5 mm Hg.

Nedaug klinikinių duomenų (7 iš 22 pacientų) leidžia manyti, kad pacientams, kuriems 300 mg / 12,5 mg dozė kraujospūdžio nereguliuoja, ją sureguliuoti galima padidinus dozę iki 300 mg / 25 mg. Šiems pacientams vartojant pastarąją dozę, nustatytas labiau (atitinkamai 13,3 mm Hg ir 8,3 mm Hg) sumažėjęs sistolinis kraujospūdis (SKS) ir diastolinis kraujospūdis (DKS).

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija ir vartojančių po 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido vieną kartą per parą, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) sumažėjo daugiau negu vartojusiems placebo, t. y. atitinkamai 12,9 mm Hg ir 6,9 mm Hg. Stipriausias poveikis pasireiškė po 3 - 6 valandų. Stebint kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad pacientams, vartojantiems 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido vieną kartą per parą, lyginant su vartojančiais placebo, sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas ilgiau negu 24 valandas buvo didesnis, t. y. atitinkamai 15,8 mm Hg ir 10 mm Hg. Stebint arterinį kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad dozės veikimo pabaigoje kraujospūdžio sumažėjimas atitiko 100 % CoAprovel 150 mg / 12,5 mg dozės sukulto stipriausio sumažėjimo. Kraujospūdį manžete matuojant apsilankymų pas gydytoją metu, jo sumažėjimas dozės veikimo pabaigoje atitiko 68 % CoAprovel 150 mg / 12,5 mg ir 76 % CoAprovel 300 mg / 12,5 mg sukulto didžiausio sumažėjimo. Poveikis truko 24 valandas, o tuo metu, kai koncentracija buvo didžiausia, per daug kraujospūdis nesumažėjo. Vartojimas vieną kartą per parą kraujospūdį nuolat mažino saugiai ir veiksmingai.

Pacientams, kurių kraujospūdžio 25 mg hidrochlorotiazido paros dozė tinkamai nereguliavo, pridėjus irbesartano sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo daugiau, t. y. atitinkamai 11,1 mm Hg ir 7,2 mm Hg, lyginant su placebo.

Kraujospūdį mažinantis irbesartano ir hidrochlorotiazido poveikis tampa pastebimas jau po pirmosios dozės pavartojimo, stipresnis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausiai būna po 6 - 8 savaitių. Ilgalaikių stebimųjų klinikinių tyrimų metu sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato veiksmingumas išliko ilgiau nei metus. Nors tai netirta specialiai su CoAprovel, tačiau atoveiksmio hipertenzijos nei vartojant irbesartaną, nei vartojant hidrochlorotiazidą nepastebėta.

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis ligotumui ir mirštamumui netirtas. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad ilgalaikis gydymas hidrochlorotiazidu mažina ligotumą ir mirštamumą dėl širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Amžius ir lytis įtakos CoAprovel poveikiui neturi. Irbesartano monoterapija, kaip ir kiti renino bei angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, žymiai silpniau veikia juodaodžius hipertenzija sergančius pacientus. Jei irbesartanas vartojamas kartu su maža hidrochlorotiazido doze (pvz., 12,5 mg per parą), antihipertenzinis poveikis ir juodaodžiams, ir kitų rasių pacientams esti panašus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas daugiacentris, atsitikrinių imčių, dvigubai aklas, palyginamuoju vaistu kontroliuotas, paralelinių grupių, 8 savaitių trukmės klinikinis tyrimas, kuriame vertintas sunkia hipertenzija (kuri apibrėžiama, kai diastolinis kraujospūdis sėdint (sDKS) yra ≥ 110 mmHg) sergančių pacientų pradinio

gydymo CoAprovel veiksmingumas ir saugumas. Iš viso 697 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti santykiu 2:1 į irbesartano/hidrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg arba irbesartano 150 mg grupes. Po vienos savaitės vaisto dozė buvo sistemingai titruojama (prieš įvertinant mažesnės dozės poveikį) iki atitinkamai irbesartano/hidrochlorotiazido 300 mg / 25 mg arba irbesartano 300 mg dozės.

58 % į klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų buvo vyrai. Pacientų vidutinis amžius buvo 52,5 metų, 13 % iš jų buvo ≥ 65 metų ir tik 2 % ≥ 75 metų amžiaus. Dvylika procentų (12 %) pacientų sirgo diabetu, 34 % pacientų buvo nustatyta hiperlipidemija, o 3,5 % - stabili krūtinės angina (ji buvo dažniausiai diagnozuota širdies ir kraujagyslių sistemos liga).

Pagrindinis šio klinikinio tyrimo tikslas buvo palyginti pacientų, kurių sDKS po 5 gydymo savaičių tapo kontroliuojamas (t.y. sDKS tapo < 90 mmHg), dalį abejuose gydymo grupėse. sDKS tapo < 90 mmHg 47,2 % pacientų, vartojusių sudėtinį vaistinį preparatą, lyginant su 33,2 % irbesartano grupės pacientų ($p = 0,0005$). Pacientų vidutinis kraujospūdis tyrimo pradžioje abiejuose gydymo grupėse buvo apytiksliai 172/113 mmHg. Po 5 gydymo savaičių sSKS/sDKS irbesartano/hidrochlorotiazido ir irbesartano grupėse sumažėjo atitinkamai 30,8/24,0 mmHg ir 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Sudėtinį vaistinį preparatą vartojusiems pacientams nepageidaujamų reiškinių pobūdis ir dažnis buvo panašus kaip ir vienu irbesartanu gydytiems pacientams. Per 8 gydymo savaites nebuvo gauta pranešimų apie pasireiškusias sinkopes abiejų grupių pacientams. Derinio ir irbesartano grupėse atitinkamai 0,6 % ir 0 % pacientų pasireiškė hipotenzija, o 2,8 % ir 3,1 % pacientų - galvos svaigimas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažaida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV. Atliekant vieną tyrimą, buvo tiriama populiacija, sudaryta iš 71 533 BLK ir 8 629 PLK sergančių pacientų, kurie buvo lyginami su atitinkamai 1 430 833 ir 172 462 kontroliniais pacientais. Vartojant dideles HCTZ dozes (kumuliacinė dozė $\geq 50\,000$ mg) koreguotas BLK rizikos santykis (RS) buvo 1,29 (95 proc. PI: 1,23–1,35) ir PLK RS - 3,98 (95 proc.

PI: 3,68–4,31). Tiek BLK, tiek PLK atveju buvo nustatytas aiškus kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys. Atliekant kitą tyrimą, buvo nustatyta galima lūpos vėžio (PLK) ir HCTZ vartojimo sąsaja – taikant rizikos grupės imties sudarymo strategiją, 633 lūpos vėžiu sergančių pacientų buvo palyginti su 63 067 kontroliniais pacientais. Kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys buvo įrodytas nustačius koreguotą RS, kuris buvo 2,1 (95 proc. PI: 1,7–2,6), RS padidėjo iki 3,9 (3,0–4,9) vartojant dideles vaistinio preparato dozes (~25 000 mg) ir iki 7,7 (5,7–10,5) esant didžiausiai kumuliacinei dozei (~100 000 mg) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartu vartojami hidrochlorotiazidas ir irbesartanas vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

Absorbcija

Išgerti irbesartanas ir hidrochlorotiazidas yra aktyvūs. Jie yra veiklūs be biotransformacijos. Išgėrus CoAprovel, absoliutusias biologinis irbesartano prieinamumas yra 60 - 80 %, hidrochlorotiazido 50 - 80 %. Maistas nekeičia biologinio CoAprovel prieinamumo. Išgėrus preparato, didžiausia irbesartano koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 valandų, hidrochlorotiazido - po 1 - 2,5 valandų.

Pasiskirstymas

Apie 96 % irbesartano jungiasi prie kraujo plazmos baltymų, šiek tiek prie kraujo ląstelių. Irbesartano pasiskirstymo tūris yra 53 - 93 litrai. Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi 68 % hidrochlorotiazido, jo tariamasis pasiskirstymo tūris yra 0,83 - 1,14 l/kg.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių nei 600 mg dozių absorbcija didėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Bendrasis klirensas yra 157 - 176 ml/min., inkstų – 3 - 3,5 ml/min. Irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 valandų. Vaistinio preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 3 paras nuo vartojimo pradžios. Kartą per parą geriant kartotines dozes, šiek tiek irbesartano (< 20 %) susikaupia kraujo plazmoje. Tyrimų duomenimis, hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė, tačiau pusinės jo eliminacijos laikas ir kaupimasis organizme nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvų žmonių (≥ 65 metų) organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreivę (AUC) ir C_{max} buvo kiek didesni nei jaunesnių (18 - 40 metų), tačiau galutinis pusinės eliminacijos laikas reikšmingai nepakito. Senyviams žmonėms dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 5 - 15 valandų.

Biotransformacija

Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančios radioaktyviosios dozės būna susijusi su nepakitusiu irbesartanu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse, vykstant konjugacijai su gliukuronidu ir oksidacijai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (apie 6 %). *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad irbesartanas pirmiausia oksiduojamas citochromo P 450 izofermento CYP2C9. Izofermento CYP3A4 įtaka yra silpna.

Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai eliminuojami su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, apie 20 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau nei 2 % dozės su šlapimu išsiskyrė nepakitusio irbesartano pavidalu. Hidrochlorotiazidas organizme nemetabolizuojamas, iš organizmo jis greitai eliminuojamas pro inkstus. Mažiausiai 61 % išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu per 24 valandas. Hidrochlorotiazidas prasiskverbia per placentos barjerą, bet ne per kraujo ir smegenų barjerą, patenka į motinos pieną.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie gydomi hemodialize, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nepakinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra < 20 ml/min., organizme hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas pailgėja ir būna 21 valanda.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo kepenų ciroze, organizme irbesartano farmakokinetika labai nepakinta. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme kinetika netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Irbesartanas / hidrochlorotiazidas

Iki 6 mėnesių trukusių tyrimų su žiurkėmis ir makakomis rezultatai parodė, kad šio derinio vartojimas nesustiprino jokio pranešto atskiros veikliosios medžiagos toksinio poveikio ir nesukėlė jokio naujo toksinio poveikio. Be to, nebuvo pastebėta jokio toksinio sinerginio poveikio.

Duomenų apie irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio mutageninį bei klastogeninį poveikį nėra. Karcinogeninis poveikis gyvūnams netirtas.

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis vaisingumui tyrimuose su gyvūnais nebuvo vertinamas. Žiurkėms, kurioms kartu buvo skiriamas irbesartanas ir hidrochlorotiazidas dozėmis, sukeliančiomis toksinį poveikį patelėi, teratogeninio poveikio nepastebėta.

Irbesartanas

Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu didelės irbesartano dozės sukėlė raudonųjų kraujo ląstelių parametrų sumažėjimą. Skiriant labai dideles dozes, žiurkėms ir makakoms pasireiškė degeneracinių pokyčių inkstuose (tokių kaip intersticinis nefritas, kanalėlių išsiplėtimas, bazofiliniai kanalėliai, padidėjusi urėjos ir kreatinino koncentracija kraujo plazmoje), kurie laikomi antriniais irbesartano hipotenzinio poveikio, sumažinusio inkstų perfuziją, padariniais. Be to, irbesartanas sukėlė jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją/hipertrofiją. Manoma, kad tokius pokyčius sukėlė farmakologinis irbesartano poveikis ir jo klinikinė reikšmė yra maža.

Duomenų apie mutageninį, klastogeninį bei kancerogeninį poveikį nėra.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad vaistinis preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukciniams savybėms. Tyrimai su gyvūnais, kuriems buvo skiriamas irbesartanas, parodė, kad žiurkių vaisiams pasireiškė laikinas toksinis poveikis (padidėjęs ertmių susidarymas inkstų geldelėse, hidroureteris arba poodinė edema), kuris išnyko po gimimo. Triušiams skiriant dozes, kurios patelėi sukėlė reikšmingą toksinį poveikį, įskaitant nugaišimą, buvo pastebėta vaikingumo nutrūkimo arba ankstyvos rezorbcijos atvejų. Žiurkėms ir triušiams teratogeninio poveikio nepastebėta. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Hidrochlorotiazidas

Kai kuriuose eksperimentiniuose modeliuose gauta nevienareikšmių duomenų, patvirtinančių genotoksinį ar kancerogeninį poveikį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Koloidinis silicio dioksidas, hidratuotas
Pregelifikuotas kukurūzų krakmolą
Raudonasis ir geltonasis geležies oksidai (E172).

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 28 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 98 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.
Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 tabletės PVC, PVDC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. spalio 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2008 m. spalio 01 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CoAprovel 150 mg / 12,5 mg plėvele dengtos tabletės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg irbesartano (*irbesartanum*) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido (*hydrochlorothiazidum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 38,5 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Persikų spalvos, abipus išgaubta, ovalios formos plėvele dengta tabletė, kuri vienoje pusėje paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kitoje - skaitmeniu "2875".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

Šis fiksuotų dozių derinys skirtas suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik irbesartanu arba hidrochlorotiazidu, sureguliuojamas nepakankamai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

CoAprovel galima vartoti kartą per parą valgio metu arba nevalgius.

Dozę rekomenduojama nustatyti gydant kiekvieną veikliąją medžiagą (irbesartanu ir hidrochlorotiazidu) atskirai.

Jei kliniškai galima, monoterapiją galima tiesiogiai keisti gydymu fiksuotų dozių deriniu:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik hidrochlorotiazidu arba 150 mg irbesartano doze, reguliuojamas nepakankamai;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant 300 mg irbesartano doze arba CoAprovel 150 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.
- CoAprovel 300 mg/25 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant CoAprovel 300 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Didesnės nei 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido paros dozės vartoti nerekomenduojama.

Jei reikia, CoAprovel galima vartoti kartu su kitu antihipertenziniu vaistiniu preparatu (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Specialios pacientų grupės

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi vaistiniame preparate yra hidrochlorotiazido, CoAprovel vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), nerekomenduojama. Jiems

geriau tinka Henlės kilpoje veikiantys diuretikai negu tiazidai. Jeigu pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, CoAprovel gydyti negalima. Jeigu kepenų funkcija sutrikusi, tiazidų reikia skirti atsargiai. Jei yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, CoAprovel dozės keisti nereikia (žr. 4.3 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms CoAprovel dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

CoAprovel nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi saugumas ir veiksmingumas neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba kitiems sulfamidų dariniams (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys)
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.)
- Gydymui atspari hipokaliemija ar hiperkalcemija
- Sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas, tulžinė kepenų cirozė ar cholestazė
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG) < 60 ml/min./1,73 m²), CoAprovel negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipotenzija ir skysčio kiekio organizme sumažėjimas. Retais atvejais hipertenzija sergantiems pacientams CoAprovel gali sukelti simptominę hipotenziją nesant kitų hipotenzijos rizikos veiksnių. Simptominė hipotenzija galima pacientams, kuriems dėl intensyvaus gydymo diuretikais, mažo natrio kiekio maiste, viduriavimo ar vėmimo yra sumažėjęs skysčių ir (ar) natrio kiekis organizme. Prieš pradėdant gydyti CoAprovel, šiuos pokyčius reikia pašalinti.

Inkstų arterijų stenozė ir renovaskulinė hipertenzija. Pacientams, sergantiems abiejų inkstų arterijų ar vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenoze bei gydomiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių antagonistais, yra padidėjęs sunkios hipotenzijos bei inkstų funkcijos nepakankamumo pasireišimo pavojus. Nors gydant CoAprovel tokių komplikacijų atvejų nepastebėta, tačiau tikėtina, kad jos galimos.

Sutrikusi inkstų funkcija, inksto persodininimas. CoAprovel gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo CoAprovel patirties nėra. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių), CoAprovel gydyti negalima. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali atsirasti su tiazidinių diuretikų vartojimu susijusi azotemija. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, tačiau kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Vis dėlto tuos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min. bet < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato, kuriame yra nekintanti veikliųjų medžiagų dozė, reikia skirti atsargiai.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas. Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Sutrikusi kepenų funkcija. Pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, tiazidais reikia gydyti atsargiai, kadangi ir nedideli skysčių ir elektrolitų pusiausvyros pokyčiai gali skatinti hepatinės komos pasireiškimą. Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi, CoAprovel negydyti.

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija. Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, gydyti šiuo vaistiniu preparatu, kaip ir kitais kraujagyslių plečiamaisiais vaistiniais preparatais, reikia itin atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas. Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, veikiančius per renino ir angiotenzino sistemą, paprastai nereaguoja, vadinasi, jų gydyti CoAprovel nerekomenduojama.

Poveikis metabolizmui ir endokrininei sistemai. Tiazidai gali bloginti gliukozės toleravimą. Vartojant tiazidinių diuretikų gali pasireikšti slaptasis diabetas. Irbesartanas gali sukelti hipoglikemiją, ypač cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Pacientams, kurie yra gydomi insulinu ar antidiabetiniais vaistiniais preparatais, būtina apsvarstyti tinkamą gliukozės kiekio kraujyje stebėjimą. Pagal poreikį gali reikėti koreguoti insulino ar antidiabetinių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.5 skyrių).

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio ir trigliceridų kiekio didėjimas kraujyje, bet CoAprovel tabletėse esanti 12,5 mg dozė tokį poveikį sukelia silpną arba visai jo nesukelia. Kai kuriems pacientams, vartojantiems tiazidų, gali pasireikšti hiperurikemija ar podagra.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas. Gydant CoAprovel, kaip ir bet koku kitu diuretiku, reikia reguliariai tirti elektrolitų kiekį kraujyje serume.

Tiazidai, tarp jų ir hidrochlorotiazidas, gali sutrikdyti skysčių ar elektrolitų pusiausvyrą (sukelti hipokaliemiją, hiponatremiją, hipochloreminę acidozę). Įspėjamieji skysčių ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimo požymiai yra burnos džiūvimas, troškulys, silpnumas, letargija, mieguistumas, nenustygstamumas, raumenų skausmas, mėšlungis, nuovargis, hipotenzija, oligurija, tachikardija, virškinimo trakto sutrikimas, pavyzdžiui, pykinimas ar vėmimas.

Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokaliemiją, bet kartu vartojamas irbesartanas gali ją silpninti. Hipokaliemijos pasireišimo pavojus yra didžiausias, kai yra kepenų cirozė, gausi diurezė, gaunama nepakankamai elektrolitų su maistu, kartu vartojama kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH). Dėl CoAprovel sudėtyje esančio irbesartano kalio organizme gali padaugėti, ypač pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) širdies nepakankamumas arba sergantiems cukriniu diabetu. Rizikos grupės pacientams rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį serume. Kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų ar druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio kartu su CoAprovel reikia vartoti labai atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Nėra įrodymų, kad irbesartanas mažina diuretikų sukeliamos hiponatremijos pasireišimą arba saugo nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna lengvas, dėl jo paprastai gydyti nereikia.

Tiazidai gali mažinti kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimą tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Tiazidai gali greitinginti magnio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to sukelti hipomagnezemiją.

Žarnyno angioneurozinė edema. Gauta pranešimų apie žarnyno angioneurozinės edemos atvejus, pasireiškusius pacientams, gydytiems angiotenzino II receptorių antagonistais (įskaitant CoAprovel) (žr. 4.8 skyrių). Šiems pacientams pasireiškė pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Nutraukus angiotenzino II receptorių antagonistų vartojimą, simptomai išnyko. Diagnozavus žarnyno angioneurozinę edemą, reikia nutraukti CoAprovel vartojimą ir pradėti atitinkamą stebėseną, kol simptomai visiškai išnyksta.

Litis. Ličio kartu su CoAprovel skirti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Dopingo tyrimai. Hidrochlorotiazidas, esantis šiame vaistiniame preparate, gali lemti teigiamą dopingo tyrimo rezultatą.

Bendrasis poveikis. Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija daugiausia priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo (pavyzdžiui, sergantys sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę), gydymas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais arba šią sistemą veikiančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais su ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Kaip ir vartojant kitokių antihipertenzinių vaistų, išemine kardiopatija ar išemine širdies liga sergančius pacientus dėl pernelyg sumažėjusio kraujospūdžio gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Hidrochlorotiazidas padidėjusio jautrumo reakciją gali sukelti ir alergija ar bronchų astma nesirgusiems, ir sirgusiems pacientams, bet didesnis pavojus gresia pastariesiems.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta sisteminės raudonosios vilkligės paūmėjimo ar pasunkėjimo atvejų.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jei padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia vaisto vartojimo metu, rekomenduojama gydymą juo nutraukti. Jei manoma, kad diuretikų vartojimą būtina atnaujinti, rekomenduojama apsaugoti atviras odos vietas nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Nėštumas. Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Chorioidinė efuzija (skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros), ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarąjo kampo glaukoma. Sulfonamidų grupės vaistiniai preparatai ar sulfamidų dariniai gali sukelti idiosinkrazinę reakciją ir dėl to gali pasireikšti skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros su regėjimo lauko defektu, praeinanti miopija ir ūminė uždarąjo kampo glaukoma. Hidrochlorotiazidas yra sulfamidas, o iki šiol yra gauta tik pavienių pranešimų apie pasireiškusius ūminės uždarąjo kampo glaukomos atvejus vartojant hidrochlorotiazido. Jos simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsirasdavo po kelių valandų ar savaičių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma ūminė uždarąjo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti vaisto vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarąjo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusios alergijos sulfamidui ar penicilinui (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

CoAprovel 150 mg / 12,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

CoAprovel 150 mg / 12,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra natrio. Šio vaistinio preparato kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Nemelanominis odos vėžys

Atlikus du epidemiologinius tyrimus, pagrįstus Danijos nacionalinio vėžio registro duomenimis, nustatyta, kad didėjant kumuliacinei hidrochlorotiazido (toliau – HCTZ) dozei, didėja nemelanominio odos vėžio (NOV) [bazalinių ląstelių karcinomos (BLK) ir plokščiųjų ląstelių karcinomos (PLK)] rizika. Gali būti, kad fotosensibilizuojantis HCTZ poveikis veikia kaip NOV sukeliantis mechanizmas.

HCTZ vartojančius pacientus reikia informuoti apie NOV riziką, taip pat jiems reikia patarti reguliariai pasitikrinti, ar ant odos neatsirado naujų pakitimų, o pastebėjus įtartinų odos pakitimų, nedelsiant apie tai pranešti gydytojui. Pacientams reikia patarti imtis galimų prevencinių priemonių, pvz., kuo mažiau būti saulėje ir vengti ultravioletinių spindulių, o būnant saulėje naudoti atitinkamas apsaugos priemones siekiant sumažinti odos vėžio riziką. Įtartinus odos pakitimus reikia kuo skubiau ištirti, esant galimybei, atliekant histologinius biopsinės medžiagos tyrimus. Pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas NOV, taip pat gali tekti persvarstyti galimybę vartoti HCTZ (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Ūminis toksinis poveikis kvėpavimo sistemai

Gauta pranešimų apie pavartojus hidrochlorotiazido nustatytus labai retus sunkius ūminio toksinio poveikio kvėpavimo sistemai, įskaitant ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS), atvejus. Paprastai plaučių edema išsivysto praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų po hidrochlorotiazido pavartojimo. Prasidėjus šiai nepageidaujamai reakcijai, pasireiškia dusulys, karščiavimas, plaučių funkcijos pablogėjimas ir hipotenzija. Įtariant, kad tai yra ŪKSS, reikia nutraukti CoAprovel vartojimą ir skirti atitinkamą gydymą. Hidrochlorotiazido negalima skirti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė ŪKSS pavartojus hidrochlorotiazido.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai. Kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais vartojamo CoAprovel kraujospūdį mažinantis poveikis gali sustiprėti. Irbesartanas ir hidrochlorotiazidas (atitinkamai ne didesnėmis kaip 300 mg ir 25 mg dozėmis) buvo saugiai vartoti kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, įskaitant kalcio kanalų ir beta adrenoreceptorių blokatorius. Pacientų, kurie prieš gydymą vartojo didelę diuretikų dozę, organizme gali būti sumažėjęs skysčių kiekis, todėl jiems pradedant gydymą irbesartanu tiek kartu su tiazidais, tiek be jų, gresia didesnis hipotenzijos pavojus (žr. 4.4 skyrių), nebent prieš tai skysčių trūkumas pašalinamas.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno arba AKF inhibitoriai. Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Litis. Ličio preparatų vartojant kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, gali laikinai padidėti ličio koncentracija kraujo serume ir dėl to sustiprėti jo toksinis poveikis. Iki šiol tik labai retais atvejais tokia sąveika pasireiškė ir su irbesartanu. Tiazidai mažina ličio inkstinį klirensą, todėl vartojant CoAprovel yra didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė. Vadinas, ličio preparatų kartu su CoAprovel vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei tai būtina, patariama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume.

Vaistiniai preparatai, keičiantys kalio kiekį organizme. Hidrochlorotiazido sukeliama kalio kiekio mažėjimą organizme kompensuoja kalį tausojantis irbesartano poveikis. Vis dėlto hidrochlorotiazido sukeliama kalio mažėjimą organizme tikėtina skatina kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeliantys hipokaliemiją (pavyzdžiui, kalio išskyrimą didinantys diuretikai, vidurių laisvinamieji vaistai, amfotericinas, karbenoksolonas, penicilino G natrio druska). Priešingai, jei kartu su renino ir angiotenzino sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais vartojama kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų, druskų papildų, kuriuose yra kalio, ar kitų kalio kiekį kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino natrio druskos), kalio kiekis kraujo serume gali padidėti. Rekomenduojama atitinkamai stebėti rizikos grupei priklausančių pacientų kalio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio organizme pokyčiai. Jei CoAprovel vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio serume pokyčiai (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais vaistiniais preparatais), reikia stebėti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Vartojant angiotenzino II antagonistus kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g per parą) bei neselektyviais NVNU), gali būti stebimas antihipertenzinio poveikio sumažėjimas. Kaip ir su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistų vartojimas kartu su NVNU gali skatinti inkstų funkcijos pablogėjimą (net iki ūminio inkstų nepakankamumo) bei kalio kiekio padidėjimą kraujo serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir taip bloga. Tokį derinį reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti ne tik pradėjus tokį gydymą, bet ir periodiškai po to.

Repaglinidas. Irbesartanas gali slopinti OATP1B1. Klinikinio tyrimo metu pranešta, kad irbesartanas, skirtas likus 1 valandai iki repaglinido vartojimo, didino repaglinido (OATP1B1 substrato) C_{max} ir AUC atitinkamai 1,8 karto ir 1,3 karto. Kito tyrimo metu apie reikšmingą farmakokinetinę sąveiką kartu vartojant abu vaistinius preparatus nepranešta. Dėl to gali reikėti koreguoti antidiabetinių vaistinių preparatų, tokių kaip repaglinidas, dozę (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hidrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, kurį metabolizuoja CYP2C9, reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakito.

Papildoma informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką. Kartu vartojant su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti vaistiniai preparatai.

Alkoholis. Gali sustiprėti ortostatinė hipotenzija.

Vaistiniai preparatai diabetui gydyti (geriamieji vaistiniai preparatai, insulinas). Gali tekti keisti vaistinių preparatų diabetui gydyti dozę (žr. 4.4 skyrių).

Kolestiraminas ir kolestipolio dervos. Anijonais pasikeičiančios dervos sutrikdo kartu vartojamo hidrochlorotiazido absorbciją iš virškinimo trakto. CoAprovel reikia vartoti mažiausiai prieš vieną valandą arba praėjus keturioms valandoms po šių vaistų vartojimo.

Kortikosteroidai, AKTH. Gali sumažėti elektrolitų, ypač kalio, kiekis organizme.

Rusmenės glikozidai. Dėl tiazidų sukeltos hipokalemijos ar hipomagnezemijos gali padidėti rusmenės preparatų sukeliamos aritmijos pasireiškimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo. Kai kuriems pacientams nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo gali silpninti kartu vartojamų tiazidinių diuretikų sukeliamą diurezinį, natrio išskyrimą iš organizmo didinantį ir antihipertenzinį poveikį.

Kraujagysles sutraukiantys aminai (pvz., noradrenalinas). Gali silpnėti kraujagysles sutraukiančių aminų poveikis, tačiau ne tiek, kad jų nebūtų galima vartoti.

Nedepoliarizuojantys skeleto raumenų relaksantai (pvz., tubokurarinas). Hidrochlorotiazidas gali stiprinti nedepoliarizuojančio poveikio skeleto raumenų relaksantų sukeliamą poveikį.

Vaistiniai preparatai nuo podagros. Hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, todėl gali reikėti keisti vaistinių preparatų nuo podagros dozę. Gali reikėti didinti probenecido ar sulfipirazono dozę. Vartojant tiazidinių diuretikų kartu su alopurinoliu, gali dažniau pasireikšti padidėjusio jautrumo alopurinoliui reakcija.

Kalcio druskos. Tiazidiniai diuretikai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu, todėl gali padidėti jo kiekis kraujo serume. Jei reikia vartoti kalcio papildų ar kalcį tausojančių vaistinių preparatų (pvz., vitamino D), reikia stebėti kalcio kiekį kraujo serume bei, atsižvelgiant į jį, keisti kalcio dozę.

Karbamazepinas. Vartojant kartu karbamazepino ir hidrochlorotiazido, nustatyta padidėjusi simptominės hiponatremijos pasireiškimo rizika. Šių vaistinių preparatų vartojant kartu, reikia tirti elektrolitų koncentraciją. Jeigu įmanoma, reikėtų skirti kitos grupės diuretikų.

Kitokia sąveika. Tiazidai gali stiprinti kartu vartojamų betaadrenoblokatorių ar diazoksido gliukozės kiekį kraujo serume didinantį poveikį. Anticholinerginiai vaistiniai preparatai (pvz., atropinas, beperidenas), slopindami virškinimo trakto motoriką bei lėtinami skrandžio ištuštinimą, gali didinti biologinių tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tiazidai didina amantadino sukeliamo nepageidaujamo poveikio pasireiškimo pavojų. Tiazidai gali mažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų slopinamąjį poveikį mieloidiniam audiniui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Hidrochlorotiazidas

Hidrochlorotiazido vartojimo nėštumo laikotarpiu, ypač pirmą trimestrą, patirties yra nedaug. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenų nepakanka. Hidrochlorotiazido patenka per placentą. Atsižvelgiant į farmakologinį veikimo mechanizmą yra manytina, kad vartojamas antrą ir trečią nėštumo trimestrus jis gali sutrikdyti vaisiaus ir placentos kraujotaką bei paveikti vaisių ir naujagimių (sukelti gelta, elektrolitų pusiausvyros sutrikimų ir trombocitopeniją).

Hidrochlorotiazido negalima vartoti gestacinei edemai, gestacinei hipertenzijai ar preeklampsijai gydyti, kadangi jis gali sumažinti plazmos tūrį ir pabloginti placentos kraujotaką, nesukeldamas palankaus poveikio ligos eigai.

Be to, hidrochlorotiazido negalima vartoti nėščių moterų pirminei hipertenzijai gydyti, išskyrus retus atvejus, kai kitaip gydyti negalima.

Kadangi CoAprovel tabletėse yra hidrochlorotiazido, pirmus tris nėštumo mėnesius jų vartoti nerekomenduojama. Planuojančioms pastoti moterims vietoj CoAprovel reikia paskirti kitą tinkamą gydymą.

Žindymas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Kadangi nėra informacijos apie CoAprovel vartojimą žindymo metu, CoAprovel yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

Hidrochlorotiazidas

Nedidelis hidrochlorotiazido kiekis išsiskiria į motinos pieną. Didelės tiazidų dozės sukelia stiprią diurezę, todėl gali slopinti pieno gaminimąsi. CoAprovel vartoti žindymo metu nerekomenduojama. Jei žindymo metu CoAprovel vartojama, reikia skirti kiek įmanoma mažesnę vaisto dozę.

Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nesitikima, kad CoAprovel veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuotojai ir valdantieji mechanizmus turi žinoti, kad gydant hipertenziją, retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinys

Tarp 898 hipertenzija sergančių pacientų, dalyvavusių placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose ir gydytų įvairiomis irbesartano ir hidrochlorotiazido dozėmis (nuo 37,5 mg / 6,25 mg iki 300 mg / 25 mg), 29,5% pasireiškė nepageidaujamų reakcijų. Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigimas (5,6% atvejų), nuovargis (4,9%), pykinimas ar vėmimas (1,8%) ir sutrikęs šlapinimasis (1,4%). Be to, šių klinikinių tyrimų metu taip pat dažnai pasireiškė padidėję kraujo šlapalo azoto (2,3%), kreatinazės (1,7%) bei kreatinino (1,1%) kiekiai.

1 lentelėje pateiktos spontaniniuose pranešimuose aprašytos ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusių ir spontaniniuose pranešimuose aprašytos nepageidaujamų reakcijos		
<i>Tyrimai</i>	Dažni:	padidėjęs kraujo šlapalo azoto, kreatinino bei kreatinkinazės kiekis
	Nedažni:	sumažėjęs kalio bei natrio kiekis kraujo serume
<i>Širdies sutrikimai</i>	Nedažni:	alpimas, hipotenzija, tachikardija, edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni:	galvos svaigimas
	Nedažni:	ortostatinis galvos svaigimas
	Dažnis nežinomas:	galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	spengimas ausyse
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės 1ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	kosulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni:	pykinimas ar vėmimas
	Nedažni:	viduriavimas
	Dažnis nežinomas:	dispepsija, sutrikęs skonio jautrumas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažni:	sutrikęs šlapinimasis
	Dažnis nežinomas:	sutrikusi inkstų funkcija, įskaitant pavienius inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni:	galūnių patinimas
	Dažnis nežinomas:	sąnarių ar raumenų skausmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hiperkaliemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni:	kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni:	nuovargis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	padidėjusio jautrumo reakcija, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Nedažni:	gelta
	Dažnis nežinomas:	hepatitas, sutrikusi kepenų funkcija
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Nedažni:	sutrikusi lytinė funkcija, pakitęs libido

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis. Be aukščiau išvardytų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių vartojant sudėtinį vaistinį preparatą, gydant CoAprovel gali atsirasti ir kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų. Toliau 2 ir 3 lentelėse pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusių vartojant atskiras CoAprovel sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant tik irbesartaną		
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anemija, trombocitopenija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni:	krūtinės skausmas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, įskaitant anafilaksinį šoką

<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hipoglikemija
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Reti:	žarnyno angioneurozinė edema

3 lentelė. Vartojant tik **hidrochlorotiazidą** pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos

<i>Tyrimai</i>	Dažnis nežinomas:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (įskaitant hipokaliemiją ir hiponatremiją, žr. 4.4 skyrių), hiperurikemija, gliukozurija, hiperglikemija, padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	širdies aritmija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	aplazinė anemija, kaulų čiulpu funkcijos slopinimas, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	galvos sukimasis, parestezija, svaigulys, nenustygstamumas
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	praeinantis neryškus matymas, ksantopsija, ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarojo kampo glaukoma, chorioidinė efuzija (skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros)
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Labai reti:	ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS) (žr. 4.4 skyrių)
	Dažnis nežinomas:	kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	pankreatitas, anoreksija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio dirginimas, seilių liaukų uždegimas, apetito stoka
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	intersticinis nefritas, sutrikusi inkstų funkcija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, toksinė epidermolizė, nekrozinis angitas (vaskulitas, odos vaskulitas), į odos raudonąją vilkligę panaši reakcija, odos raudonosios vilkligės suaktyvėjimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, dilgėlinė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	silpnumas, raumenų spazmai
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	ortostatinė hipotenzija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnis nežinomas:	karščiavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	gelta (intrahepatinė cholestazinė gelta)
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	depresija, miego sutrikimas
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>	Dažnis nežinomas:	nemelanominis odos vėžys (bazalinių ląstelių karcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma)

Nemelanominis odos vėžys. Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Didinant hidrochlorotiazido dozę, gali dažniau pasireikšti nuo dozės priklausančių nepageidaujamų reiškinių (ypač elektrolitų pusiausvyros sutrikimų).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie asmenų, perdozavusių CoAprovel, gydymą nėra. Pacientą reikia atidžiai stebėti, taikyti palaikomąjį ir simptominį gydymą. Gydymas priklauso nuo laiko, praėjusio po perdozavimo, bei simptomų sunkumo. Siūloma sukelti vėmimą ir (arba) išplauti skrandį. Gali būti naudinga duoti gerti aktyvintos anglies. Dažnai reikia nustatinėti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti ant nugaros ir kiek galima greičiau suleisti druskų ir skysčių preparatų.

Labiausiai tikėtini irbesartano perdozavimo simptomai yra hipotenzija ir tachikardija, taip pat galima bradikardija.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokaliemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai yra pykinimas ir somnolencija. Dėl hipokaliemijos gali atsirasti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu.

Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Kiek hemodialize galima pašalinti hidrochlorotiazido, nenustatyta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – angiotenzino II antagonistai, deriniai. ATC kodas – C09DA04.

Veikimo mechanizmas

CoAprovel yra angiotenzino II receptorių antagonistu irbesartano ir tiazidų grupės diuretikų hidrochlorotiazido sudėtinis vaistinis preparatas. Kartu vartojamos šios sudedamosios dalys turi adityvų antihipertenzinį poveikį, todėl kraujospūdis mažėja daugiau, negu gydant kuria nors viena veikliąja medžiaga.

Irbesartanas yra stiprus, geriamasis, selektyvus angiotenzino II receptorių (AT₁ tipo) antagonistas. Manoma, kad jis slopina visus pokyčius, kurie atsiranda angiotenzinui II veikiant AT₁ receptorius, nepriklausomai nuo angiotenzino II sintezės šaltinio ir būdo. Dėl selektyvaus antagonistinio poveikio angiotenzino II receptoriams (AT₁) kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, asmenims, kuriems negresia elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojus, kalio kiekis kraujo serume smarkiai nesikeičia (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Irbesartanas neslopina AKF (kininazės II) - fermento, kuris dalyvauja susidarant angiotenzinui II bei skaldo bradikininą į neveiklius metabolitus. Kad irbesartanas veiktų, metabolinis aktyvinimas nereikalingas.

Hidrochlorotiazidas yra tiazidinis diuretikas. Koks tiazidinių diuretikų antihipertenzinio poveikio būdas, gerai nežinoma. Tiazidai, tiesiogiai veikdami elektrolitų reabsorbciją inkstų kanalėliuose, tiesiogiai ir maždaug vienodai didina natrio ir chlorido išsiskyrimą. Dėl diurezinio hidrochlorotiazido poveikio mažėja kraujo plazmos tūris, didėja renino aktyvumas kraujo plazmoje ir aldosterono sekrecija, todėl su šlapimu daugiau išskiriama kalio ir bikarbonatų, mažėja kalio kiekis kraujo serume.

Dėl renino angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo kartu vartojamas irbesartanas mažina kalio netekimą, kurį skatina diuretikai. Pavartojus hidrochlorotiazido, diurezinis poveikis pasireiškia po 2 valandų, stipriausias būna maždaug po 4 valandų, poveikis trunka 6-12 valandų.

Kartu vartojamos terapinės hidrochlorotiazido ir irbesartano dozės turi adityvų nuo dozės priklausomą antihipertenzinį poveikį. Pacientams, kuriems 300 mg irbesartano paros dozė kraujospūdžio tinkamai nereguliavo, pridėjus 12,5 mg hidrochlorotiazido, diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) buvo sumažėjęs 6,1 mm Hg daugiau, negu vartojusiems placebo. Sudėtinis vaistinis preparatas, kuriame yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido, sistolinį ir diastolinį kraujospūdį sumažino daugiau nei placebo, atitinkamai 13,6 mm Hg ir 11,5 mm Hg.

Nedaug klinikinių duomenų (7 iš 22 pacientų) leidžia manyti, kad pacientams, kuriems 300 mg / 12,5 mg dozė kraujospūdžio nereguliuoja, ji sureguliuoti galima padidinus dozę iki 300 mg / 25 mg. Šiems pacientams vartojant pastarąją dozę, nustatytas labiau (atitinkamai 13,3 mm Hg ir 8,3 mm Hg) sumažėjęs sistolinis kraujospūdis (SKS) ir diastolinis kraujospūdis (DKS).

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija ir vartojančių po 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido vieną kartą per parą, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) sumažėjo daugiau negu vartojusiems placebo, t. y. atitinkamai 12,9 mm Hg ir 6,9 mm Hg. Stipriausias poveikis pasireiškė po 3 - 6 valandų. Stebint kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad pacientams, vartojantiems 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido vieną kartą per parą, lyginant su vartojančiais placebo, sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas ilgiau negu 24 valandas buvo didesnis, t. y. atitinkamai 15,8 mm Hg ir 10 mm Hg. Stebint arterinį kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad dozės veikimo pabaigoje kraujospūdžio sumažėjimas atitiko 100 % CoAprovel 150 mg / 12,5 mg dozės sukulto stipriausio sumažėjimo. Kraujospūdį manžete matuojant apsilankymų pas gydytoją metu, jo sumažėjimas dozės veikimo pabaigoje atitiko 68 % CoAprovel 150 mg / 12,5 mg ir 76 % CoAprovel 300 mg / 12,5 mg sukulto didžiausio sumažėjimo. Poveikis truko 24 valandas, o tuo metu, kai koncentracija buvo didžiausia, per daug kraujospūdis nesumažėjo. Vartojimas vieną kartą per parą kraujospūdį nuolat mažino saugiai ir veiksmingai.

Pacientams, kurių kraujospūdžio 25 mg hidrochlorotiazido paros dozė tinkamai nereguliuoja, pridėjus irbesartano sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo daugiau, t. y. atitinkamai 11,1 mm Hg ir 7,2 mm Hg, lyginant su placebo.

Kraujospūdį mažinantis irbesartano ir hidrochlorotiazido poveikis tampa pastebimas jau po pirmosios dozės pavartojimo, stipresnis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausiai būna po 6 - 8 savaitių. Ilgalaikių stebimųjų klinikinių tyrimų metu sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato veiksmingumas išliko ilgiau nei metus. Nors tai netirta specialiai su CoAprovel, tačiau atoveiksmio hipertenzijos nei vartojant irbesartaną, nei vartojant hidrochlorotiazidą nepastebėta.

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis ligotumui ir mirštamumui netirtas. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad ilgalaikis gydymas hidrochlorotiazidu mažina ligotumą ir mirštamumą dėl širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Amžius ir lytis įtakos CoAprovel poveikiui neturi. Irbesartano monoterapija, kaip ir kiti renino bei angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, žymiai silpniau veikia juodaodžius hipertenzija sergančius pacientus. Jei irbesartanas vartojamas kartu su maža hidrochlorotiazido doze (pvz., 12,5 mg per parą), antihipertenzinis poveikis ir juodaodžiams, ir kitų rasių pacientams esti panašus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas daugiacentris, atsitikrinių imčių, dvigubai aklas, palyginamuoju vaistu kontroliuotas, paralelinių grupių, 8 savaitių trukmės klinikinis tyrimas, kuriame vertintas sunkia hipertenzija (kuri apibrėžiama, kai diastolinis kraujospūdis sėdint (sDKS) yra ≥ 110 mmHg) sergančių pacientų pradinio gydymo CoAprovel veiksmingumas ir saugumas. Iš viso 697 pacientai atsitiktine tvarka buvo

suskirstyti santykiu 2:1 į irbesartano/hidrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg arba irbesartano 150 mg grupes. Po vienos savaitės vaisto dozė buvo sistemingai titruojama (prieš įvertinant mažesnės dozės poveikį) iki atitinkamai irbesartano/hidrochlorotiazido 300 mg / 25 mg arba irbesartano 300 mg dozės.

58 % į klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų buvo vyrai. Pacientų vidutinis amžius buvo 52,5 metų, 13 % iš jų buvo ≥ 65 metų ir tik 2 % - ≥ 75 metų amžiaus. Dvylika procentų (12 %) pacientų sirgo diabetu, 34 % pacientų buvo nustatyta hiperlipidemija, o 3,5 % - stabili krūtinės angina (ji buvo dažniausiai diagnozuota širdies ir kraujagyslių sistemos liga).

Pagrindinis šio klinikinio tyrimo tikslas buvo palyginti pacientų, kurių sDKS po 5 gydymo savaitių tapo kontroliuojamas (t.y. sDKS tapo < 90 mmHg), dalį abeiose gydymo grupėse. sDKS tapo < 90 mmHg 47,2 % pacientų, vartojusių sudėtinį vaistinį preparatą, lyginant su 33,2 % irbesartano grupės pacientų ($p = 0,0005$). Pacientų vidutinis kraujospūdis tyrimo pradžioje abeiose gydymo grupėse buvo apytiksliai 172/113 mmHg. Po 5 gydymo savaitių sSKS/sDKS irbesartano/hidrochlorotiazido ir irbesartano grupėse sumažėjo atitinkamai 30,8/24,0 mmHg ir 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Sudėtinį vaistinį preparatą vartojusiems pacientams nepageidaujamų reiškinių pobūdis ir dažnis buvo panašus kaip ir vienu irbesartanu gydytiems pacientams. Per 8 gydymo savaites nebuvo gauta pranešimų apie pasireiškusias sinkopes abiejų grupių pacientams. Derinio ir irbesartano grupėse atitinkamai 0,6 % ir 0 % pacientų pasireiškė hipotenzija, o 2,8 % ir 3,1 % pacientų - galvos svaigimas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažaida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV. Atliekant vieną tyrimą, buvo tiriama populiacija, sudaryta iš 71 533 BLK ir 8 629 PLK sergančių pacientų, kurie buvo lyginami su atitinkamai 1 430 833 ir 172 462 kontroliniais pacientais. Vartojant dideles HCTZ dozes (kumuliacinė dozė - $\geq 50\,000$ mg) koreguotas BLK rizikos santykis (RS) buvo 1,29 (95 proc. PI: 1,23–1,35) ir PLK RS - 3,98 (95 proc. PI: 3,68–4,31). Tiek BLK, tiek PLK atveju buvo nustatytas aiškus kumuliacinės dozės ir organizmo

atsako ryšys. Atliekant kitą tyrimą, buvo nustatyta galima lūpos vėžio (PLK) ir HCTZ vartojimo sąsaja – taikant rizikos grupės imties sudarymo strategiją, 633 lūpos vėžiu sergančių pacientų buvo palyginti su 63 067 kontroliniais pacientais. Kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys buvo įrodytas nustačius koreguotą RS, kuris buvo 2,1 (95 proc. PI: 1,7–2,6), RS padidėjo iki 3,9 (3,0–4,9) vartojant dideles vaistinio preparato dozes (~25 000 mg) ir iki 7,7 (5,7–10,5) esant didžiausiai kumuliacinei dozei (~100 000 mg) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartu vartojami hidrochlorotiazidas ir irbesartanas vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

Absorbcija

Išgerti irbesartanas ir hidrochlorotiazidas yra aktyvūs. Jie yra veiklūs be biotransformacijos. Išgėrus CoAprovel, absoliutusias biologinis irbesartano prieinamumas yra 60 - 80 %, hidrochlorotiazido 50 - 80 %. Maistas nekeičia biologinio CoAprovel prieinamumo. Išgėrus preparato, didžiausia irbesartano koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 valandų, hidrochlorotiazido - po 1 - 2,5 valandų.

Pasiskirstymas

Apie 96 % irbesartano jungiasi prie kraujo plazmos baltymų, šiek tiek prie kraujo ląstelių. Irbesartano pasiskirstymo tūris yra 53 - 93 litrai. Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi 68 % hidrochlorotiazido, jo tariamasis pasiskirstymo tūris yra 0,83 - 1,14 l/kg.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių nei 600 mg dozių absorbcija didėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Bendrasis klirensas yra 157 - 176 ml/min., inkstų - 3 - 3,5 ml/min. Irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 valandų. Vaistinio preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 3 paras nuo vartojimo pradžios. Kartą per parą geriant kartotines dozes, šiek tiek irbesartano (< 20 %) susikaupia kraujo plazmoje. Tyrimų duomenimis, hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė, tačiau pusinės jo eliminacijos laikas ir kaupimasis organizme nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvų žmonių (≥ 65 metų) organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreivę (AUC) ir C_{max} buvo kiek didesni nei jaunesnių (18 - 40 metų), tačiau galutinis pusinės eliminacijos laikas reikšmingai nepakito. Senyviams žmonėms dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 5 - 15 valandų.

Biotransformacija

Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančios radioaktyviosios dozės būna susijusi su nepakitusiu irbesartanu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse, vykstant konjugacijai su gliukuronidu ir oksidacijai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (apie 6 %). *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad irbesartanas pirmiausia oksiduojamas citochromo P 450 izofermento CYP2C9. Izofermento CYP3A4 įtaka yra silpna.

Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai eliminuojami su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, apie 20 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau nei 2 % dozės su šlapimu išsiskyrė nepakitusio irbesartano pavidalu. Hidrochlorotiazidas organizme nemetabolizuojamas, iš organizmo jis greitai eliminuojamas pro inkstus. Mažiausiai 61 % išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu per 24 valandas. Hidrochlorotiazidas prasiskverbia per placentos barjerą, bet ne per kraujo ir smegenų barjerą, patenka į motinos pieną.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie gydomi hemodialize, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nepakinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra < 20 ml/min., organizme hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas pailgėja ir būna 21 valanda.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo kepenų ciroze, organizme irbesartano farmakokinetika labai nepakinta. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme kinetika netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Irbesartanas / hidrochlorotiazidas

Iki 6 mėnesių trukusių tyrimų su žiurkėmis ir makakomis rezultatai parodė, kad šio derinio vartojimas nesustiprino jokio pranešto atskiros veikliosios medžiagos toksinio poveikio ir nesukėlė jokio naujo toksinio poveikio. Be to, nebuvo pastebėta jokio toksinio sinerginio poveikio.

Duomenų apie irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio mutageninį bei klastogeninį poveikį nėra. Karcinogeninis poveikis gyvūnams netirtas.

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis vaisingumui tyrimuose su gyvūnais nebuvo vertinamas. Žiurkėms, kurioms kartu buvo skiriamas irbesartanas ir hidrochlorotiazidas dozėmis, sukeliančiomis toksinį poveikį patelei, teratogeninio poveikio nepastebėta.

Irbesartanas

Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu didelės irbesartano dozės sukėlė raudonųjų kraujo ląstelių parametrų sumažėjimą. Skiriant labai dideles dozes, žiurkėms ir makakoms pasireiškė degeneracinių pokyčių inkstuose (tokių kaip intersticinis nefritas, kanalėlių išsiplėtimas, bazofiliniai kanalėliai, padidėjusi urėjos ir kreatinino koncentracija kraujo plazmoje), kurie laikomi antriniais irbesartano hipotenzinio poveikio, sumažinusio inkstų perfuziją, padariniais. Be to, irbesartanas sukėlė jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją/hipertrofiją. Manoma, kad tokius pokyčius sukėlė farmakologinis irbesartano poveikis ir jo klinikinė reikšmė yra maža.

Duomenų apie mutageninį, klastogeninį bei kancerogeninį poveikį nėra.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad vaistinis preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukciniams savybėms. Tyrimai su gyvūnais, kuriems buvo skiriamas irbesartanas, parodė, kad žiurkių vaisiams pasireiškė laikinas toksinis poveikis (padidėjęs ertmių susidarymas inkstų geldelėse, hidroureteris arba poodinė edema), kuris išnyko po gimimo. Triušiams skiriant dozes, kurios patelei sukėlė reikšmingą toksinį poveikį, įskaitant nugaišimą, buvo pastebėta vaikingumo nutrūkimo arba ankstyvos rezorbcijos atvejų. Žiurkėms ir triušiams teratogeninio poveikio nepastebėta. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Hidrochlorotiazidas

Kai kuriuose eksperimentiniuose modeliuose gauta nevienareikšmių duomenų, patvirtinančių genotoksinį ar kancerogeninį poveikį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės turinys:

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Hipromeliozė

Silicio dioksidas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė:

Laktozė monohidratas

Hipromeliozė

Titano dioksidas

Makrogolis 3000

Raudonasis ir geltonasis geležies oksidai

Karnaubo vaškas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 84 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 90 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 98 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/086/011-015

EU/1/98/086/021

EU/1/98/086/029

EU/1/98/086/032

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. spalio 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2008 m. spalio 01 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CoAprovel 300 mg / 12,5 mg plėvele dengtos tabletės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg irbesartano (*irbesartanum*) ir 12,5 mg hidrochlorotiazido (*hydrochlorothiazidum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 89,5 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Persikų spalvos, abipus išgaubta, ovalios formos plėvele dengta tabletė, kuri vienoje pusėje paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kitoje - skaitmeniu “2876”.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

Šis fiksuotų dozių derinys skirtas suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik irbesartanu arba hidrochlorotiazidu, sureguliuojamas nepakankamai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

CoAprovel galima vartoti kartą per parą valgio metu arba nevalgius.

Dozę rekomenduojama nustatyti gydant kiekvieną veikliąją medžiagą (irbesartanu ir hidrochlorotiazidu) atskirai.

Jei kliniškai galima, monoterapiją galima tiesiogiai keisti gydymu fiksuotų dozių deriniu:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik hidrochlorotiazidu arba 150 mg irbesartano doze, reguliuojamas nepakankamai;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant 300 mg irbesartano doze arba CoAprovel 150 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.
- CoAprovel 300 mg/25 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant CoAprovel 300 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Didesnės nei 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido paros dozės vartoti nerekomenduojama.

Jei reikia, CoAprovel galima vartoti kartu su kitu antihipertenziniu vaistiniu preparatu (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Specialios pacientų grupės

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi vaistiniame preparate yra hidrochlorotiazido, CoAprovel vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), nerekomenduojama. Jiems

geriau tinka Henlės kilpoje veikiantys diuretikai negu tiazidai. Jeigu pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, CoAprovel gydyti negalima. Jeigu kepenų funkcija sutrikusi, tiazidų reikia skirti atsargiai. Jei yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, CoAprovel dozės keisti nereikia (žr. 4.3 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms CoAprovel dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

CoAprovel nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi saugumas ir veiksmingumas neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba kitiems sulfamidų dariniams (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys)
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.)
- Gydymui atspari hipokaliemija ar hiperkalcemija
- Sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas, tulžinė kepenų cirozė ar cholestazė
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG) < 60 ml/min./1,73 m²), CoAprovel negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipotenzija ir skysčio kiekio organizme sumažėjimas. Retais atvejais hipertenzija sergantiems pacientams CoAprovel gali sukelti simptominę hipotenziją nesant kitų hipotenzijos rizikos veiksnių. Simptominė hipotenzija galima pacientams, kuriems dėl intensyvaus gydymo diuretikais, mažo natrio kiekio maiste, viduriavimo ar vėmimo yra sumažėjęs skysčių ir (ar) natrio kiekis organizme. Prieš pradėdant gydyti CoAprovel, šiuos pokyčius reikia pašalinti.

Inkstų arterijų stenozė ir renovaskulinė hipertenzija. Pacientams, sergantiems abiejų inkstų arterijų ar vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenoze bei gydomiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių antagonistais, yra padidėjęs sunkios hipotenzijos bei inkstų funkcijos nepakankamumo pasireišimo pavojus. Nors gydant CoAprovel tokių komplikacijų atvejų nepastebėta, tačiau tikėtina, kad jos galimos.

Sutrikusi inkstų funkcija, inksto persodininimas. CoAprovel gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo CoAprovel patirties nėra. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių), CoAprovel gydyti negalima. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali atsirasti su tiazidinių diuretikų vartojimu susijusi azotemija. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, tačiau kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Vis dėlto tuos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min. bet < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato, kuriame yra nekintanti veikliųjų medžiagų dozė, reikia skirti atsargiai.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas. Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Sutrikusi kepenų funkcija. Pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, tiazidais reikia gydyti atsargiai, kadangi ir nedideli skysčių ir elektrolitų pusiausvyros pokyčiai gali skatinti hepatinės komos pasireiškimą. Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi, CoAprovel negydyti.

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozę, obstrukcinę hipertrofinę kardiomiopatiją. Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozę arba obstrukcinę hipertrofinę kardiomiopatiją, gydyti šiuo vaistiniu preparatu, kaip ir kitais kraujagyslių plečiamaisiais vaistiniais preparatais, reikia itin atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas. Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, veikiančius per renino ir angiotenzino sistemą, paprastai nereaguoja, vadinasi, jų gydyti CoAprovel nerekomenduojama.

Poveikis metabolizmui ir endokrinei sistemai. Tiazidai gali bloginti gliukozės toleravimą. Vartojant tiazidinių diuretikų gali pasireikšti slaptasis diabetas. Irbesartanas gali sukelti hipoglikemiją, ypač cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Pacientams, kurie yra gydomi insulinu ar antidiabetiniais vaistiniais preparatais, būtina apsvarstyti tinkamą gliukozės kiekio kraujyje stebėjimą. Pagal poreikį gali reikėti koreguoti insulino ar antidiabetinių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.5 skyrių).

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio ir trigliceridų kiekio didėjimas kraujyje, bet CoAprovel tabletėse esanti 12,5 mg dozė tokį poveikį sukelia silpną arba visai jo nesukelia. Kai kuriems pacientams, vartojantiems tiazidų, gali pasireikšti hiperurikemija ar podagra.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas. Gydant CoAprovel, kaip ir bet koku kitu diuretiku, reikia reguliariai tirti elektrolitų kiekį kraujyje serume.

Tiazidai, tarp jų ir hidrochlorotiazidas, gali sutrikdyti skysčių ar elektrolitų pusiausvyrą (sukelti hipokaliemiją, hiponatremiją, hipochloreminę acidozę). Įspėjamieji skysčių ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimo požymiai yra burnos džiūvimas, troškulys, silpnumas, letargija, mieguistumas, nenustygstamumas, raumenų skausmas, mėšlungis, nuovargis, hipotenzija, oligurija, tachikardija, virškinimo trakto sutrikimas, pavyzdžiui, pykinimas ar vėmimas.

Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokaliemiją, bet kartu vartojamas irbesartanas gali ją silpninti. Hipokaliemijos pasireišimo pavojus yra didžiausias, kai yra kepenų cirozė, gausi diurezė, gaunama nepakankamai elektrolitų su maistu, kartu vartojama kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH). Dėl CoAprovel sudėtyje esančio irbesartano kalio organizme gali padaugėti, ypač pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) širdies nepakankamumas arba sergantiems cukriniu diabetu. Rizikos grupės pacientams rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį serume. Kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų ar druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio kartu su CoAprovel reikia vartoti labai atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Nėra įrodymų, kad irbesartanas mažina diuretikų sukeliamos hiponatremijos pasireišimą arba saugo nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna lengvas, dėl jo paprastai gydyti nereikia.

Tiazidai gali mažinti kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimą tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Tiazidai gali greitinti magnio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to sukelti hipomagnezemiją.

Žarnyno angioneurozinė edema. Gauta pranešimų apie žarnyno angioneurozinės edemos atvejus, pasireiškusius pacientams, gydytiems angiotenzino II receptorių antagonistais (įskaitant CoAprovel) (žr. 4.8 skyrių). Šiems pacientams pasireiškė pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Nutraukus angiotenzino II receptorių antagonistų vartojimą, simptomai išnyko. Diagnozavus žarnyno angioneurozinę edemą, reikia nutraukti CoAprovel vartojimą ir pradėti atitinkamą stebėseną, kol simptomai visiškai išnyksta.

Litis. Ličio kartu su CoAprovel skirti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Dopingo tyrimai. Hidrochlorotiazidas, esantis šiame vaistiniame preparate, gali lemti teigiamą dopingo tyrimo rezultatą.

Bendrasis poveikis. Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija daugiausia priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo (pavyzdžiui, sergantys sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę), gydymas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais arba šią sistemą veikiančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais su ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Kaip ir vartojant kitokių antihipertenzinių vaistų, išemine kardiopatija ar išemine širdies liga sergančius pacientus dėl pernelyg sumažėjusio kraujospūdžio gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Hidrochlorotiazidas padidėjusio jautrumo reakciją gali sukelti ir alergija ar bronchų astma nesirgusiems, ir sirgusiems pacientams, bet didesnis pavojus gresia pastariesiems.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta sisteminės raudonosios vilkligės paūmėjimo ar pasunkėjimo atvejų.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jei padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia vaisto vartojimo metu, rekomenduojama gydymą juo nutraukti. Jei manoma, kad diuretikų vartojimą būtina atnaujinti, rekomenduojama apsaugoti atviras odos vietas nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Nėštumas. Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Chorioidinė efuzija (skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros), ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarąjo kampo glaukoma. Sulfonamidų grupės vaistiniai preparatai ar sulfamidų dariniai gali sukelti idiosinkrazinę reakciją ir dėl to gali pasireikšti skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros su regėjimo lauko defektu, praeinanti miopija ir ūminė uždarąjo kampo glaukoma. Hidrochlorotiazidas yra sulfamidas, o iki šiol yra gauta tik pavienių pranešimų apie pasireiškusius ūminės uždarąjo kampo glaukomos atvejus vartojant hidrochlorotiazido. Jos simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsirasdavo po kelių valandų ar savaičių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma ūminė uždarąjo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti vaisto vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarąjo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusios alergijos sulfamidui ar penicilinui (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

CoAprovel 300 mg / 12,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

CoAprovel 300 mg / 12,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra natrio. Šio vaistinio preparato kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Nemelanominis odos vėžys

Atlikus du epidemiologinius tyrimus, pagrįstus Danijos nacionalinio vėžio registro duomenimis, nustatyta, kad didėjant kumuliacinei hidrochlorotiazido (toliau – HCTZ) dozei, didėja nemelanominio odos vėžio (NOV) [bazalinių ląstelių karcinomos (BLK) ir plokščiųjų ląstelių karcinomos (PLK)] rizika. Gali būti, kad fotosensibilizuojantis HCTZ poveikis veikia kaip NOV sukeliantis mechanizmas.

HCTZ vartojančius pacientus reikia informuoti apie NOV riziką, taip pat jiems reikia patarti reguliariai pasitikrinti, ar ant odos neatsirado naujų pakitimų, o pastebėjus įtartinų odos pakitimų, nedelsiant apie tai pranešti gydytojui. Pacientams reikia patarti imtis galimų prevencinių priemonių, pvz., kuo mažiau būti saulėje ir vengti ultravioletinių spindulių, o būnant saulėje naudoti atitinkamas apsaugos priemones siekiant sumažinti odos vėžio riziką. Įtartinus odos pakitimus reikia kuo skubiau ištirti, esant galimybei, atliekant histologinius biopsinės medžiagos tyrimus. Pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas NOV, taip pat gali tekti persvarstyti galimybę vartoti HCTZ (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Ūminis toksinis poveikis kvėpavimo sistemai

Gauta pranešimų apie pavartojus hidrochlorotiazido nustatytus labai retus sunkius ūminio toksinio poveikio kvėpavimo sistemai, įskaitant ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS), atvejus. Paprastai plaučių edema išsivysto praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų po hidrochlorotiazido pavartojimo. Prasidėjus šiai nepageidaujamai reakcijai, pasireiškia dusulys, karščiavimas, plaučių funkcijos pablogėjimas ir hipotenzija. Įtariant, kad tai yra ŪKSS, reikia nutraukti CoAprovel vartojimą ir skirti atitinkamą gydymą. Hidrochlorotiazido negalima skirti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė ŪKSS pavartojus hidrochlorotiazido.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai. Kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais vartojamo CoAprovel kraujospūdį mažinantis poveikis gali sustiprėti. Irbesartanas ir hidrochlorotiazidas (atitinkamai ne didesnėmis kaip 300 mg ir 25 mg dozėmis) buvo saugiai vartoti kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, įskaitant kalcio kanalų ir beta adrenoreceptorių blokatorius. Pacientų, kurie prieš gydymą vartojo didelę diuretikų dozę, organizme gali būti sumažėjęs skysčių kiekis, todėl jiems pradedant gydymą irbesartanu tiek kartu su tiazidais, tiek be jų, gresia didesnis hipotenzijos pavojus (žr. 4.4 skyrių), nebent prieš tai skysčių trūkumas pašalinamas.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno arba AKF inhibitoriai. Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Litis. Ličio preparatų vartojant kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, gali laikinai padidėti ličio koncentracija kraujo serume ir dėl to sustiprėti jo toksinis poveikis. Iki šiol tik labai retais atvejais tokia sąveika pasireiškė ir su irbesartanu. Tiazidai mažina ličio inkstinį klirensą, todėl vartojant CoAprovel yra didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė. Vadinas, ličio preparatų kartu su CoAprovel vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei tai būtina, patariama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume.

Vaistiniai preparatai, keičiantys kalio kiekį organizme. Hidrochlorotiazido sukeliama kalio kiekio mažėjimą organizme kompensuoja kalį tausojantis irbesartano poveikis. Vis dėlto hidrochlorotiazido sukeliama kalio mažėjimą organizme tikėtina skatina kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeliantys hipokaliemiją (pavyzdžiui, kalio išskyrimą didinantys diuretikai, vidurių laisvinamieji vaistai, amfotericinas, karbenoksolonas, penicilino G natrio druska). Priešingai, jei kartu su renino ir angiotenzino sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais vartojama kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų, druskų papildų, kuriuose yra kalio, ar kitų kalio kiekį kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino natrio druskos), kalio kiekis kraujo serume gali padidėti. Rekomenduojama atitinkamai stebėti rizikos grupei priklausančių pacientų kalio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio organizme pokyčiai. Jei CoAprovel vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio serume pokyčiai (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais vaistiniais preparatais), reikia stebėti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Vartojant angiotenzino II antagonistus kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g per parą) bei neselektyviais NVNU), gali būti stebimas antihipertenzinio poveikio sumažėjimas. Kaip ir su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistų vartojimas kartu su NVNU gali skatinti inkstų funkcijos pablogėjimą (net iki ūminio inkstų nepakankamumo) bei kalio kiekio padidėjimą kraujo serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir taip bloga. Tokį derinį reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti ne tik pradėjus tokį gydymą, bet ir periodiškai po to.

Repaglinidas. Irbesartanas gali slopinti OATP1B1. Klinikinio tyrimo metu pranešta, kad irbesartanas, skirtas likus 1 valandai iki repaglinido vartojimo, didino repaglinido (OATP1B1 substrato) C_{max} ir AUC atitinkamai 1,8 karto ir 1,3 karto. Kito tyrimo metu apie reikšmingą farmakokinetinę sąveiką kartu vartojant abu vaistinius preparatus nepranešta. Dėl to gali reikėti koreguoti antidiabetinių vaistinių preparatų, tokių kaip repaglinidas, dozę (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hidrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, kurį metabolizuoja CYP2C9, reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakito.

Papildoma informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką. Kartu vartojant su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti vaistiniai preparatai.

Alkoholis. Gali sustiprėti ortostatinė hipotenzija.

Vaistiniai preparatai diabetui gydyti (geriamieji vaistiniai preparatai, insulinas). Gali tekti keisti vaistinių preparatų diabetui gydyti dozę (žr. 4.4 skyrių).

Kolestiraminas ir kolestipolio dervos. Anijonais pasikeičiančios dervos sutrikdo kartu vartojamo hidrochlorotiazido absorbciją iš virškinimo trakto. CoAprovel reikia vartoti mažiausiai prieš vieną valandą arba praėjus keturioms valandoms po šių vaistų vartojimo.

Kortikosteroidai, AKTH. Gali sumažėti elektrolitų, ypač kalio, kiekis organizme.

Rusmenės glikozidai. Dėl tiazidų sukeltos hipokalemijos ar hipomagnezemijos gali padidėti rusmenės preparatų sukeliamos aritmijos pasireiškimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo. Kai kuriems pacientams nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo gali silpninti kartu vartojamų tiazidinių diuretikų sukeliamą diurezinį, natrio išskyrimą iš organizmo didinantį ir antihipertenzinį poveikį.

Kraujagysles sutraukiantys aminai (pvz., noradrenalinas). Gali silpnėti kraujagysles sutraukiančių aminų poveikis, tačiau ne tiek, kad jų nebūtų galima vartoti.

Nedepoliarizuojantys skeleto raumenų relaksantai (pvz., tubokurarinas). Hidrochlorotiazidas gali stiprinti nedepoliarizuojančio poveikio skeleto raumenų relaksantų sukeliamą poveikį.

Vaistiniai preparatai nuo podagros. Hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, todėl gali reikėti keisti vaistinių preparatų nuo podagros dozę. Gali reikėti didinti probenecido ar sulfipirazono dozę. Vartojant tiazidinių diuretikų kartu su alopurinoliu, gali dažniau pasireikšti padidėjusio jautrumo alopurinoliui reakcija.

Kalcio druskos. Tiazidiniai diuretikai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu, todėl gali padidėti jo kiekis kraujo serume. Jei reikia vartoti kalcio papildų ar kalcį tausojančių vaistinių preparatų (pvz., vitamino D), reikia stebėti kalcio kiekį kraujo serume bei, atsižvelgiant į jį, keisti kalcio dozę.

Karbamazepinas. Vartojant kartu karbamazepino ir hidrochlorotiazido, nustatyta padidėjusi simptominės hiponatremijos pasireiškimo rizika. Šių vaistinių preparatų vartojant kartu, reikia tirti elektrolitų koncentraciją. Jeigu įmanoma, reikėtų skirti kitos grupės diuretikų.

Kitokia sąveika. Tiazidai gali stiprinti kartu vartojamų betaadrenoblokatorių ar diazoksido gliukozės kiekį kraujo serume didinantį poveikį. Anticholinerginiai vaistiniai preparatai (pvz., atropinas, beperidenas), slopindami virškinimo trakto motoriką bei lėtindami skrandžio ištuštinimą, gali didinti biologinį tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tiazidai didina amantadino sukeliamo nepageidaujamo poveikio pasireiškimo pavojų. Tiazidai gali mažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų slopinamąjį poveikį mieloidiniam audiniui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Hydrochlorotiazidas

Hydrochlorotiazido vartojimo nėštumo laikotarpiu, ypač pirmą trimestrą, patirties yra nedaug. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenų nepakanka. Hydrochlorotiazido patenka per placentą. Atsižvelgiant į farmakologinį veikimo mechanizmą yra manytina, kad vartojamas antrą ir trečią nėštumo trimestrus jis gali sutrikdyti vaisiaus ir placentos kraujotaką bei paveikti vaisių ir naujagimių (sukelti geltą, elektrolitų pusiausvyros sutrikimų ir trombocitopeniją).

Hydrochlorotiazido negalima vartoti gestacinei edemai, gestacinei hipertenzijai ar preeklampsijai gydyti, kadangi jis gali sumažinti plazmos tūrį ir pabloginti placentos kraujotaką, nesukeldamas palankaus poveikio ligos eigai.

Be to, hydrochlorotiazido negalima vartoti nėščių moterų pirminei hipertenzijai gydyti, išskyrus retus atvejus, kai kitaip gydyti negalima.

Kadangi CoAprovel tabletėse yra hydrochlorotiazido, pirmus tris nėštumo mėnesius jų vartoti nerekomenduojama. Planuojančioms pastoti moterims vietoj CoAprovel reikia paskirti kitą tinkamą gydymą.

Žindymas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Kadangi nėra informacijos apie CoAprovel vartojimą žindymo metu, CoAprovel yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

Hydrochlorotiazidas

Nedidelis hydrochlorotiazido kiekis išsiskiria į motinos pieną. Didelės tiazidų dozės sukelia stiprią diurezę, todėl gali slopinti pieno gaminimąsi. CoAprovel vartoti žindymo metu nerekomenduojama. Jei žindymo metu CoAprovel vartojama, reikia skirti kiek įmanoma mažesnę vaisto dozę.

Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nesitikima, kad CoAprovel veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuotojai ir valdantieji mechanizmus turi žinoti, kad gydant hipertenziją, retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Irbesartano ir hydrochlorotiazido derinys

Tarp 898 hipertenzija sergančių pacientų, dalyvavusių placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose ir gydytų įvairiomis irbesartano ir hydrochlorotiazido dozėmis (nuo 37,5 mg / 6,25 mg iki 300 mg / 25 mg), 29,5% pasireiškė nepageidaujamų reakcijų. Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigimas (5,6% atvejų), nuovargis (4,9%), pykinimas ar vėmimas (1,8%) ir sutrikęs šlapinimasis (1,4%). Be to, šių klinikinių tyrimų metu taip pat dažnai pasireiškė padidėję kraujo šlapalo azoto (2,3%), kreatinkinazės (1,7%) bei kreatinino (1,1%) kiekiai.

1 lentelėje pateiktos spontaniniuose pranešimuose aprašytos ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios ir spontaniniuose pranešimuose aprašytos nepageidaujamos reakcijos		
<i>Tyrimai</i>	Dažni:	padidėjęs kraujo šlapalo azoto, kreatinino bei kreatinkinazės kiekis
	Nedažni:	sumažėjęs kalio bei natrio kiekis kraujo serume
<i>Širdies sutrikimai</i>	Nedažni:	alpimas, hipotenzija, tachikardija, edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni:	galvos svaigimas
	Nedažni:	ortostatinis galvos svaigimas
	Dažnis nežinomas:	galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	spengimas ausyse
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės 1ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	kosulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni:	pykinimas ar vėmimas
	Nedažni:	viduriavimas
	Dažnis nežinomas:	dispepsija, sutrikęs skonio jautrumas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažni:	sutrikęs šlapinimasis
	Dažnis nežinomas:	sutrikusi inkstų funkcija, įskaitant pavienius inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni:	galūnių patinimas
	Dažnis nežinomas:	sąnarių ar raumenų skausmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hiperkaliemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni:	kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni:	nuovargis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	padidėjusio jautrumo reakcija, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</i>	Nedažni:	gelta
	Dažnis nežinomas:	hepatitas, sutrikusi kepenų funkcija
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Nedažni:	sutrikusi lytinė funkcija, pakitęs libido

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis. Be aukščiau išvardytų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių vartojant sudėtinį vaistinį preparatą, gydant CoAprovel gali atsirasti ir kurtai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų. Toliau 2 ir 3 lentelėse pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant atskiras CoAprovel sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant tik irbesartaną		
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anemija, trombocitopenija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni:	krūtinės skausmas

<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, įskaitant anafilaksinį šoką
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hipoglikemija
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Reti:	žarnyno angioneurozinė edema
3 lentelė. Vartojant tik hidrochlorotiazidą pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos		
<i>Tyrimai</i>	Dažnis nežinomas:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (įskaitant hipokaliemiją ir hiponatremiją, žr. 4.4 skyrių), hiperurikemija, gliukozurija, hiperglikemija, padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	širdies aritmija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	aplazinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	galvos sukimasis, parestezija, svaigulys, nenustygstamumas
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	praeinantis neryškus matymas, ksantopsija, ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarojo kampo glaukoma, chorioidinė efuzija (skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros)
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Labai reti:	ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS) (žr. 4.4 skyrių)
	Dažnis nežinomas:	kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	pankreatitas, anoreksija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio dirginimas, seilių liaukų uždegimas, apetito stoka
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	intersticinis nefritas, sutrikusi inkstų funkcija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, toksinė epidermolizė, nekrozinis angitas (vaskulitas, odos vaskulitas), į odos raudonąją vilkligę panaši reakcija, odos raudonosios vilkligės suaktyvėjimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, dilgėlinė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	silpnumas, raumenų spazmai
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	ortostatinė hipotenzija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnis nežinomas:	karščiavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	gelta (intrahepatinė cholestazinė gelta)
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	depresija, miego sutrikimas
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>	Dažnis nežinomas:	nemelanominis odos vėžys (bazalinių ląstelių karcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma)

Nemelanominis odos vėžys. Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Didinant hidrochlorotiazido dozę, gali dažniau pasireikšti nuo dozės priklausančių nepageidaujamų reiškinių (ypač elektrolitų pusiausvyros sutrikimų).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie asmenų, perdozavusių CoAprovel, gydymą nėra. Pacientą reikia atidžiai stebėti, taikyti palaikomąjį ir simptominį gydymą. Gydymas priklauso nuo laiko, praėjusio po perdozavimo, bei simptomų sunkumo. Siūloma sukelti vėmimą ir (arba) išplauti skrandį. Gali būti naudinga duoti gerti aktyviosios anglies. Dažnai reikia nustatinėti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti ant nugaros ir kiek galima greičiau suleisti druskų ir skysčių preparatų.

Labiausiai tikėtini irbesartano perdozavimo simptomai yra hipotenzija ir tachikardija, taip pat galima bradikardija.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokaliemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai yra pykinimas ir somnolencija. Dėl hipokaliemijos gali atsirasti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės glikozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu.

Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Kiek hemodialize galima pašalinti hidrochlorotiazido, nenustatyta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – angiotenzino II antagonistai, deriniai. ATC kodas – C09DA04.

Veikimo mechanizmas

CoAprovel yra angiotenzino II receptorių antagonistas irbesartano ir tiazidų grupės diuretikas hidrochlorotiazido sudėtinis vaistinis preparatas. Kartu vartojamos šios sudedamosios dalys turi adityvų antihipertenzinį poveikį, todėl kraujospūdis mažėja daugiau, negu gydant kuria nors viena veikliąja medžiaga.

Irbesartanas yra stiprus, geriamasis, selektyvus angiotenzino II receptorių (AT₁ tipo) antagonistas. Manoma, kad jis slopina visus pokyčius, kurie atsiranda angiotenzinui II veikiant AT₁ receptorius, nepriklausomai nuo angiotenzino II sintezės šaltinio ir būdo. Dėl selektyvaus antagonistinio poveikio angiotenzino II receptoriams (AT₁) kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, asmenims, kuriems negresia elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojus, kalio kiekis kraujo serume smarkiai nesikeičia (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Irbesartanas neslopina AKF (kininazės II) - fermento, kuris dalyvauja susidarant angiotenzinui II bei skaldo bradikininą į neveiklius metabolitus. Kad irbesartanas veiktų, metabolinis aktyvinimas nereikalingas.

Hidrochlorotiazidas yra tiazidinis diuretikas. Koks tiazidinių diuretikų antihipertenzinio poveikio būdas, gerai nežinoma. Tiazidai, tiesiogiai veikdami elektrolitų reabsorbciją inkstų kanalėliuose, tiesiogiai ir maždaug vienodai didina natrio ir chlorido išsiskyrimą. Dėl diurezinio hidrochlorotiazido poveikio mažėja kraujo plazmos tūris, didėja renino aktyvumas kraujo plazmoje ir aldosterono

sekrecija, todėl su šlapimu daugiau išskiriama kalio ir bikarbonatų, mažėja kalio kiekis kraujo serume. Dėl renino angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo kartu vartojamas irbesartanas mažina kalio netekimą, kurį skatina diuretikai. Pavartojus hidrochlorotiazido, diurezinis poveikis pasireiškia po 2 valandų, stipriausias būna maždaug po 4 valandų, poveikis trunka 6-12 valandų.

Kartu vartojamos terapinės hidrochlorotiazido ir irbesartano dozės turi adityvų nuo dozės priklausomą antihipertenzinį poveikį. Pacientams, kuriems 300 mg irbesartano paros dozė kraujospūdžio tinkamai nereguliavo, pridėjus 12,5 mg hidrochlorotiazido, diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) buvo sumažėjęs 6,1 mm Hg daugiau, negu vartojusiems placebo. Sudėtinis vaistinis preparatas, kuriame yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido, sistolinį ir diastolinį kraujospūdį sumažino daugiau nei placebo, atitinkamai 13,6 mm Hg ir 11,5 mm Hg.

Nedaug klinikinių duomenų (7 iš 22 pacientų) leidžia manyti, kad pacientams, kuriems 300 mg / 12,5 mg dozė kraujospūdžio nereguliuoja, ją sureguliuoti galima padidinus dozę iki 300 mg / 25 mg. Šiems pacientams vartojant pastarąją dozę, nustatytas labiau (atitinkamai 13,3 mm Hg ir 8,3 mm Hg) sumažėjęs sistolinis kraujospūdis (SKS) ir diastolinis kraujospūdis (DKS).

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija ir vartojančių po 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido vieną kartą per parą, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) sumažėjo daugiau negu vartojusiems placebo, t. y. atitinkamai 12,9 mm Hg ir 6,9 mm Hg. Stipriausias poveikis pasireiškė po 3 - 6 valandų. Stebint kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad pacientams, vartojantiems 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido vieną kartą per parą, lyginant su vartojančiais placebo, sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas ilgiau negu 24 valandas buvo didesnis, t. y. atitinkamai 15,8 mm Hg ir 10 mm Hg. Stebint arterinį kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad dozės veikimo pabaigoje kraujospūdžio sumažėjimas atitiko 100 % CoAprovel 150 mg / 12,5 mg dozės sukkelto stipriausio sumažėjimo. Kraujospūdį manžete matuojant apsilankymų pas gydytoją metu, jo sumažėjimas dozės veikimo pabaigoje atitiko 68 % CoAprovel 150 mg / 12,5 mg ir 76 % CoAprovel 300 mg / 12,5 mg sukkelto didžiausio sumažėjimo. Poveikis truko 24 valandas, o tuo metu, kai koncentracija buvo didžiausia, per daug kraujospūdis nesumažėjo. Vartojimas vieną kartą per parą kraujospūdį nuolat mažino saugiai ir veiksmingai.

Pacientams, kurių kraujospūdžio 25 mg hidrochlorotiazido paros dozė tinkamai nereguliavo, pridėjus irbesartano sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo daugiau, t. y. atitinkamai 11,1 mm Hg ir 7,2 mm Hg, lyginant su placebo.

Kraujospūdį mažinantis irbesartano ir hidrochlorotiazido poveikis tampa pastebimas jau po pirmosios dozės pavartojimo, stipresnis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausiai būna po 6 - 8 savaitių. Ilgalaikių stebimųjų klinikinių tyrimų metu sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato veiksmingumas išliko ilgiau nei metus. Nors tai netirta specialiai su CoAprovel, tačiau atoveiksmio hipertenzijos nei vartojant irbesartaną, nei vartojant hidrochlorotiazidą nepastebėta.

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis ligotumui ir mirštamumui netirtas. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad ilgalaikis gydymas hidrochlorotiazidu mažina ligotumą ir mirštamumą dėl širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Amžius ir lytis įtakos CoAprovel poveikiui neturi. Irbesartano monoterapija, kaip ir kiti renino bei angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, žymiai silpniau veikia juodaodžius hipertenzija sergančius pacientus. Jei irbesartanas vartojamas kartu su maža hidrochlorotiazido doze (pvz., 12,5 mg per parą), antihipertenzinis poveikis ir juodaodžiams, ir kitų rasių pacientams esti panašus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas daugiacentris, atsitikrinių imčių, dvigubai aklas, palyginamuoju vaistu kontroliuotas, paralelinių grupių, 8 savaitių trukmės klinikinis tyrimas, kuriame vertintas sunkia hipertenzija (kuri apibrėžiama, kai diastolinis kraujospūdis sėdint (sDKS) yra ≥ 110 mmHg) sergančių pacientų pradinio

gydymo CoAprovel veiksmingumas ir saugumas. Iš viso 697 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti santykiu 2:1 į irbesartano/hidrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg arba irbesartano 150 mg grupes. Po vienos savaitės vaisto dozė buvo sistemingai titruojama (prieš įvertinant mažesnės dozės poveikį) iki atitinkamai irbesartano/hidrochlorotiazido 300 mg / 25 mg arba irbesartano 300 mg dozės.

58 % į klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų buvo vyrai. Pacientų vidutinis amžius buvo 52,5 metų, 13 % iš jų buvo ≥ 65 metų ir tik 2 % ≥ 75 metų amžiaus. Dvylika procentų (12 %) pacientų sirgo diabetu, 34 % pacientų buvo nustatyta hiperlipidemija, o 3,5 % - stabili krūtinės angina (ji buvo dažniausiai diagnozuota širdies ir kraujagyslių sistemos liga).

Pagrindinis šio klinikinio tyrimo tikslas buvo palyginti pacientų, kurių sDKS po 5 gydymo savaičių tapo kontroliuojamas (t.y. sDKS tapo < 90 mmHg), dalį abejuose gydymo grupėse. sDKS tapo < 90 mmHg 47,2 % pacientų, vartojusių sudėtinį vaistinį preparatą, lyginant su 33,2 % irbesartano grupės pacientų ($p = 0,0005$). Pacientų vidutinis kraujospūdis tyrimo pradžioje abiejuose gydymo grupėse buvo apytiksliai 172/113 mmHg. Po 5 gydymo savaičių sSKS/sDKS irbesartano/hidrochlorotiazido ir irbesartano grupėse sumažėjo atitinkamai 30,8/24,0 mmHg ir 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Sudėtinį vaistinį preparatą vartojusiems pacientams nepageidaujamų reiškinių pobūdis ir dažnis buvo panašus kaip ir vienu irbesartanu gydytiems pacientams. Per 8 gydymo savaites nebuvo gauta pranešimų apie pasireiškusias sinkopes abiejų grupių pacientams. Derinio ir irbesartano grupėse atitinkamai 0,6 % ir 0 % pacientų pasireiškė hipotenzija, o 2,8 % ir 3,1 % pacientų - galvos svaigimas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažaida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV. Atliekant vieną tyrimą, buvo tiriama populiacija, sudaryta iš 71 533 BLK ir 8 629 PLK sergančių pacientų, kurie buvo lyginami su atitinkamai 1 430 833 ir 172 462 kontroliniais pacientais. Vartojant dideles HCTZ dozes (kumuliacinė dozė $\geq 50\,000$ mg) koreguotas BLK rizikos santykis (RS) buvo 1,29 (95 proc. PI: 1,23–1,35) ir PLK RS - 3,98 (95 proc.

PI: 3,68–4,31). Tiek BLK, tiek PLK atveju buvo nustatytas aiškus kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys. Atliekant kitą tyrimą, buvo nustatyta galima lūpos vėžio (PLK) ir HCTZ vartojimo sąsaja – taikant rizikos grupės imties sudarymo strategiją, 633 lūpos vėžiu sergančių pacientų buvo palyginti su 63 067 kontroliniais pacientais. Kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys buvo įrodytas nustačius koreguotą RS, kuris buvo 2,1 (95 proc. PI: 1,7–2,6), RS padidėjo iki 3,9 (3,0–4,9) vartojant dideles vaistinio preparato dozes (~25 000 mg) ir iki 7,7 (5,7–10,5) esant didžiausiai kumuliacinei dozei (~100 000 mg) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartu vartojami hidrochlorotiazidas ir irbesartanas vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

Absorbcija

Išgerti irbesartanas ir hidrochlorotiazidas yra aktyvūs. Jie yra veiklūs be biotransformacijos. Išgėrus CoAprovel, absoliutusias biologinis irbesartano prieinamumas yra 60 - 80 %, hidrochlorotiazido 50 - 80 %. Maistas nekeičia biologinio CoAprovel prieinamumo. Išgėrus preparato, didžiausia irbesartano koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 valandų, hidrochlorotiazido - po 1 - 2,5 valandų.

Pasiskirstymas

Apie 96 % irbesartano jungiasi prie kraujo plazmos baltymų, šiek tiek prie kraujo ląstelių. Irbesartano pasiskirstymo tūris yra 53 - 93 litrai. Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi 68 % hidrochlorotiazido, jo tariamasis pasiskirstymo tūris yra 0,83 - 1,14 l/kg.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių nei 600 mg dozių absorbcija didėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Bendrasis klirensas yra 157 - 176 ml/min., inkstų - 3 - 3,5 ml/min. Irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 valandų. Vaistinio preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 3 paras nuo vartojimo pradžios. Kartą per parą geriant kartotines dozes, šiek tiek irbesartano (< 20 %) susikaupia kraujo plazmoje. Tyrimų duomenimis, hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė, tačiau pusinės jo eliminacijos laikas ir kaupimasis organizme nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvų žmonių (≥ 65 metų) organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreivę (AUC) ir C_{max} buvo kiek didesni nei jaunesnių (18 - 40 metų), tačiau galutinis pusinės eliminacijos laikas reikšmingai nepakito. Senyviams žmonėms dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 5 - 15 valandų.

Biotransformacija

Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančios radioaktyviosios dozės būna susijusi su nepakitusiu irbesartanu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse, vykstant konjugacijai su gliukuronidu ir oksidacijai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (apie 6 %). *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad irbesartanas pirmiausia oksiduojamas citochromo P 450 izofermento CYP2C9. Izofermento CYP3A4 įtaka yra silpna.

Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai eliminuojami su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, apie 20 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau nei 2 % dozės su šlapimu išsiskyrė nepakitusio irbesartano pavidalu. Hidrochlorotiazidas organizme nemetabolizuojamas, iš organizmo jis greitai eliminuojamas pro inkstus. Mažiausiai 61 % išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu per 24 valandas. Hidrochlorotiazidas prasiskverbia per placentos barjerą, bet ne per kraujo ir smegenų barjerą, patenka į motinos pieną.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie gydomi hemodialize, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nepakinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra < 20 ml/min., organizme hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas pailgėja ir būna 21 valanda.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo kepenų ciroze, organizme irbesartano farmakokinetika labai nepakinta. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme kinetika netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Irbesartanas / hidrochlorotiazidas

Iki 6 mėnesių trukusių tyrimų su žiurkėmis ir makakomis rezultatai parodė, kad šio derinio vartojimas nesustiprino jokio pranešto atskiros veikliosios medžiagos toksinio poveikio ir nesukėlė jokio naujo toksinio poveikio. Be to, nebuvo pastebėta jokio toksinio sinerginio poveikio.

Duomenų apie irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio mutageninį bei klastogeninį poveikį nėra. Karcinogeninis poveikis gyvūnams netirtas.

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis vaisingumui tyrimuose su gyvūnais nebuvo vertinamas. Žiurkėms, kurioms kartu buvo skiriamas irbesartanas ir hidrochlorotiazidas dozėmis, sukeliančiomis toksinį poveikį patelėi, teratogeninio poveikio nepastebėta.

Irbesartanas

Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu didelės irbesartano dozės sukėlė raudonųjų kraujo ląstelių parametrų sumažėjimą. Skiriant labai dideles dozes, žiurkėms ir makakoms pasireiškė degeneracinių pokyčių inkstuose (tokių kaip intersticinis nefritas, kanalėlių išsiplėtimas, bazofiliniai kanalėliai, padidėjusi urėjos ir kreatinino koncentracija kraujo plazmoje), kurie laikomi antriniais irbesartano hipotenzinio poveikio, sumažinusio inkstų perfuziją, padariniais. Be to, irbesartanas sukėlė jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją/hipertrofiją. Manoma, kad tokius pokyčius sukėlė farmakologinis irbesartano poveikis ir jo klinikinė reikšmė yra maža.

Duomenų apie mutageninį, klastogeninį bei kancerogeninį poveikį nėra.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad vaistinis preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukciniams savybėms. Tyrimai su gyvūnais, kuriems buvo skiriamas irbesartanas, parodė, kad žiurkių vaisiams pasireiškė laikinas toksinis poveikis (padidėjęs ertmių susidarymas inkstų geldelėse, hidroureteris arba poodinė edema), kuris išnyko po gimimo. Triušiams skiriant dozes, kurios patelėi sukėlė reikšmingą toksinį poveikį, įskaitant nugaišimą, buvo pastebėta vaikingumo nutrūkimo arba ankstyvos rezorbcijos atvejų. Žiurkėms ir triušiams teratogeninio poveikio nepastebėta. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Hidrochlorotiazidas

Kai kuriuose eksperimentiniuose modeliuose gauta nevienareikšmių duomenų, patvirtinančių genotoksinį ar kancerogeninį poveikį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės turinys:

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Hipromeliozė

Silicio dioksidas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė:

Laktozė monohidratas

Hipromeliozė

Titano dioksidas

Makrogolis 3000

Raudonasis ir geltonasis geležies oksidai

Karnaubo vaškas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 30 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 84 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 90 plėvele dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 98 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 plėvele dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/086/016-020

EU/1/98/086/022

EU/1/98/086/030

EU/1/98/086/033

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. spalio 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2008 m. spalio 01 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CoAprovel 300 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg irbesartano (*irbesartanum*) ir 25 mg hidrochlorotiazido (*hydrochlorothiazidum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 53,3 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Rožinės spalvos, abipus išgaubta, ovalios formos plėvele dengta tabletė, kuri vienoje pusėje paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kitoje - skaitmeniu "2788".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pirminės arterinės hipertenzijos gydymas.

Šis fiksuotų dozių derinys skirtas suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik irbesartanu arba hidrochlorotiazidu, sureguliuojamas nepakankamai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

CoAprovel galima vartoti kartą per parą valgio metu arba nevalgius.

Dozę rekomenduojama nustatyti gydant kiekvieną veikliąją medžiagą (irbesartanu ir hidrochlorotiazidu) atskirai.

Jei kliniškai galima, monoterapiją galima tiesiogiai keisti gydymu fiksuotų dozių deriniu:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant tik hidrochlorotiazidu arba 150 mg irbesartano doze, reguliuojamas nepakankamai;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant 300 mg irbesartano doze arba CoAprovel 150 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.
- CoAprovel 300 mg/25 mg galima skirti pacientams, kurių kraujospūdis, gydant CoAprovel 300 mg/12,5 mg, reguliuojamas nepakankamai.

Didesnės nei 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido paros dozės vartoti nerekomenduojama.

Jei reikia, CoAprovel galima vartoti kartu su kitu antihipertenziniu vaistiniu preparatu (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Specialios pacientų grupės

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi vaistiniame preparate yra hidrochlorotiazido, CoAprovel vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), nerekomenduojama. Jiems

geriau tinka Henlės kilpoje veikiantys diuretikai negu tiazidai. Jeigu pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, CoAprovel gydyti negalima. Jeigu kepenų funkcija sutrikusi, tiazidų reikia skirti atsargiai. Jei yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, CoAprovel dozės keisti nereikia (žr. 4.3 skyrių).

Senyvi žmonės

Senyviems žmonėms CoAprovel dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

CoAprovel nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi saugumas ir veiksmingumas neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba kitiems sulfamidų dariniams (hidrochlorotiazidas yra sulfamidų darinys)
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius)
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.)
- Gydymui atspari hipokaliemija ar hiperkalcemija
- Sunkus kepenų funkcijos pablogėjimas, tulžinė kepenų cirozė ar cholestazė
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (glomerulų filtracijos greitis (GFG) < 60 ml/min./1,73 m²), CoAprovel negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hipotenzija ir skysčio kiekio organizme sumažėjimas. Retais atvejais hipertenzija sergantiems pacientams CoAprovel gali sukelti simptominę hipotenziją nesant kitų hipotenzijos rizikos veiksnių. Simptominė hipotenzija galima pacientams, kuriems dėl intensyvaus gydymo diuretikais, mažo natrio kiekio maiste, viduriavimo ar vėmimo yra sumažėjęs skysčių ir (ar) natrio kiekis organizme. Prieš pradėdant gydyti CoAprovel, šiuos pokyčius reikia pašalinti.

Inkstų arterijų stenozė ir renovaskulinė hipertenzija. Pacientams, sergantiems abiejų inkstų arterijų ar vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenoze bei gydomiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių antagonistais, yra padidėjęs sunkios hipotenzijos bei inkstų funkcijos nepakankamumo pasireišimo pavojus. Nors gydant CoAprovel tokių komplikacijų atvejų nepastebėta, tačiau tikėtina, kad jos galimos.

Sutrikusi inkstų funkcija, inksto persodininimas. CoAprovel gydant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia periodiškai nustatinėti kalio, kreatinino ir šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Pacientai, kuriems neseniai persodintas inkstas, gydymo CoAprovel patirties nėra. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių), CoAprovel gydyti negalima. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, gali atsirasti su tiazidinių diuretikų vartojimu susijusi azotemija. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, tačiau kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Vis dėlto tuos pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra ≥ 30 ml/min. bet < 60 ml/min.), šio vaistinio preparato, kuriame yra nekintanti veikliųjų medžiagų dozė, reikia skirti atsargiai.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas. Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentracijas bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Sutrikusi kepenų funkcija. Pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, arba kurie serga progresuojančia kepenų liga, tiazidais reikia gydyti atsargiai, kadangi ir nedideli skysčių ir elektrolitų pusiausvyros pokyčiai gali skatinti hepatinės komos pasireišimą. Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi, CoAprovel negydyti.

Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė, obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija. Jei yra aortos ar dviburio vožtuvo stenozė arba obstrukcinė hipertrofinė kardiomiopatija, gydyti šiuo vaistiniu preparatu, kaip ir kitais kraujagyslių plečiamaisiais vaistiniais preparatais, reikia itin atsargiai.

Pirminis aldosteronizmas. Pacientai, kuriems yra pirminis aldosteronizmas, į antihipertenzinius vaistinius preparatus, veikiančius per renino ir angiotenzino sistemą, paprastai nereaguoja, vadinasi, jų gydyti CoAprovel nerekomenduojama.

Poveikis metabolizmui ir endokrinei sistemai. Tiazidai gali bloginti gliukozės toleravimą. Vartojant tiazidinių diuretikų gali pasireikšti slaptasis diabetas. Irbesartanas gali sukelti hipoglikemiją, ypač cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Pacientams, kurie yra gydomi insulinu ar antidiabetiniais vaistiniais preparatais, būtina apsvarstyti tinkamą gliukozės kiekio kraujyje stebėjimą. Pagal poreikį gali reikėti koreguoti insulino ar antidiabetinių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.5 skyrių).

Su tiazidinių diuretikų vartojimu siejamas cholesterolio ir trigliceridų kiekio didėjimas kraujyje, bet CoAprovel tabletėse esanti 12,5 mg dozė tokį poveikį sukelia silpną arba visai jo nesukelia. Kai kuriems pacientams, vartojantiems tiazidų, gali pasireikšti hiperurikemija ar podagra.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas. Gydant CoAprovel, kaip ir bet koku kitu diuretiku, reikia reguliariai tirti elektrolitų kiekį kraujyje serume.

Tiazidai, tarp jų ir hidrochlorotiazidas, gali sutrikdyti skysčių ar elektrolitų pusiausvyrą (sukelti hipokaliemiją, hiponatremiją, hipochloreminę acidozę). Įspėjamieji skysčių ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimo požymiai yra burnos džiūvimas, troškulys, silpnumas, letargija, mieguistumas, nenustygstamumas, raumenų skausmas, mėšlungis, nuovargis, hipotenzija, oligurija, tachikardija, virškinimo trakto sutrikimas, pavyzdžiui, pykinimas ar vėmimas.

Tiazidiniai diuretikai gali sukelti hipokaliemiją, bet kartu vartojamas irbesartanas gali ją silpninti. Hipokaliemijos pasireišimo pavojus yra didžiausias, kai yra kepenų cirozė, gausi diurezė, gaunama nepakankamai elektrolitų su maistu, kartu vartojama kortikosteroidų ar adrenokortikotropinio hormono (AKTH). Dėl CoAprovel sudėtyje esančio irbesartano kalio organizme gali padaugėti, ypač pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) širdies nepakankamumas arba sergantiems cukriniu diabetu. Rizikos grupės pacientams rekomenduojama reguliariai tirti kalio kiekį serume. Kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų ar druskų pakaitalų, kuriuose yra kalio kartu su CoAprovel reikia vartoti labai atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Nėra įrodymų, kad irbesartanas mažina diuretikų sukeliamos hiponatremijos pasireišimą arba saugo nuo jos. Chlorido trūkumas paprastai būna lengvas, dėl jo paprastai gydyti nereikia.

Tiazidai gali mažinti kalcio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to protarpiais šiek tiek padidinti kalcio kiekį kraujo serume, nors kalcio apykaitos sutrikimo nėra. Ženkli hiperkalcemija gali rodyti slaptąjį hiperparatiroidizmą. Prieš prieskydinių liaukų funkcijos tyrimą tiazidų vartojimą reikia nutraukti.

Tiazidai gali greitinti magnio išsiskyrimą su šlapimu ir dėl to sukelti hipomagnezemiją.

Žarnyno angioneurozinė edema. Gauta pranešimų apie žarnyno angioneurozinės edemos atvejus, pasireiškusius pacientams, gydytiems angiotenzino II receptorių antagonistais (įskaitant CoAprovel) (žr. 4.8 skyrių). Šiems pacientams pasireiškė pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Nutraukus angiotenzino II receptorių antagonistų vartojimą, simptomai išnyko. Diagnozavus žarnyno angioneurozinę edemą, reikia nutraukti CoAprovel vartojimą ir pradėti atitinkamą stebėseną, kol simptomai visiškai išnyksta.

Litis. Ličio kartu su CoAprovel skirti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Dopingo tyrimai. Hidrochlorotiazidas, esantis šiame vaistiniame preparate, gali lemti teigiamą dopingo tyrimo rezultatą.

Bendrasis poveikis. Pacientų, kurių kraujagyslių tonusas ir inkstų funkcija daugiausia priklauso nuo renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumo (pavyzdžiui, sergantys sunkiu staziniu širdies nepakankamumu ar inkstų liga, įskaitant inkstų arterijų stenozę), gydymas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais arba šią sistemą veikiančiais angiotenzino II receptorių antagonistais buvo susijęs su ūmine hipotenzija, azotemija, oligurija, retais atvejais su ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.5 skyrių). Kaip ir vartojant kitokių antihipertenzinių vaistų, išemine kardiopatija ar išemine širdies liga sergančius pacientus dėl pernelyg sumažėjusio kraujospūdžio gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų insultas.

Hidrochlorotiazidas padidėjusio jautrumo reakciją gali sukelti ir alergija ar bronchų astma nesirgusiems, ir sirgusiems pacientams, bet didesnis pavojus gresia pastariesiems.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta sisteminės raudonosios vilkligės paūmėjimo ar pasunkėjimo atvejų.

Vartojant tiazidinių diuretikų pastebėta padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jei padidėjusio jautrumo šviesai reakcija pasireiškia vaisto vartojimo metu, rekomenduojama gydymą juo nutraukti. Jei manoma, kad diuretikų vartojimą būtina atnaujinti, rekomenduojama apsaugoti atviras odos vietas nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Nėštumas. Nėščių moterų pradėti gydyti angiotenzino II receptorių antagonistais (AIIRA) negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Chorioidinė efuzija (skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros), ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarąjo kampo glaukoma. Sulfonamidų grupės vaistiniai preparatai ar sulfamidų dariniai gali sukelti idiosinkrazinę reakciją ir dėl to gali pasireikšti skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros su regėjimo lauko defektu, praeinanti miopija ir ūminė uždarąjo kampo glaukoma. Hidrochlorotiazidas yra sulfamidas, o iki šiol yra gauta tik pavienių pranešimų apie pasireiškusius ūminės uždarąjo kampo glaukomos atvejus vartojant hidrochlorotiazido. Jos simptomai buvo staiga sumažėjęs regos aštrumas ar akies skausmas, kurie paprastai atsirasdavo po kelių valandų ar savaičių nuo vaisto vartojimo pradžios. Negydoma ūminė uždarąjo kampo glaukoma gali sukelti negrįžtamą regėjimo netekimą. Tokiu atveju svarbiausia kaip galima greičiau nutraukti vaisto vartojimą. Jeigu akispūdis išlieka padidėjęs, gali reikėti svarstyti skubaus medikamentinio ar chirurginio gydymo galimybę. Ūminės uždarąjo kampo glaukomos išsivystymo rizikos veiksniais gali būti anksčiau pasireiškusios alergijos sulfamidui ar penicilinui (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

CoAprovel 300 mg / 25 mg plėvele dengtoje tabletėje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

CoAprovel 300 mg / 25 mg plėvele dengtoje tabletėje yra natrio. Šio vaistinio preparato kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Nemelanominis odos vėžys

Atlikus du epidemiologinius tyrimus, pagrįstus Danijos nacionalinio vėžio registro duomenimis, nustatyta, kad didėjant kumuliacinei hidrochlorotiazido (toliau – HCTZ) dozei, didėja nemelanominio odos vėžio (NOV) [bazalinių ląstelių karcinomos (BLK) ir plokščiųjų ląstelių karcinomos (PLK)] rizika. Gali būti, kad fotosensibilizuojantis HCTZ poveikis veikia kaip NOV sukeliantis mechanizmas.

HCTZ vartojančius pacientus reikia informuoti apie NOV riziką, taip pat jiems reikia patarti reguliariai pasitikrinti, ar ant odos neatsirado naujų pakitimų, o pastebėjus įtartinų odos pakitimų, nedelsiant apie tai pranešti gydytojui. Pacientams reikia patarti imtis galimų prevencinių priemonių, pvz., kuo mažiau būti saulėje ir vengti ultravioletinių spindulių, o būnant saulėje naudoti atitinkamas apsaugos priemones siekiant sumažinti odos vėžio riziką. Įtartinus odos pakitimus reikia kuo skubiau ištirti, esant galimybei, atliekant histologinius biopsinės medžiagos tyrimus. Pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas NOV, taip pat gali tekti persvarstyti galimybę vartoti HCTZ (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Ūminis toksinis poveikis kvėpavimo sistemai

Gauta pranešimų apie pavartojus hidrochlorotiazido nustatytus labai retus sunkius ūminio toksinio poveikio kvėpavimo sistemai, įskaitant ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (ŪKSS), atvejus. Paprastai plaučių edema išsivysto praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų po hidrochlorotiazido pavartojimo. Prasidėjus šiai nepageidaujamai reakcijai, pasireiškia dusulys, karščiavimas, plaučių funkcijos pablogėjimas ir hipotenzija. Įtariant, kad tai yra ŪKSS, reikia nutraukti CoAprovel vartojimą ir skirti atitinkamą gydymą. Hidrochlorotiazido negalima skirti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė ŪKSS pavartojus hidrochlorotiazido.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai. Kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais vartojamo CoAprovel kraujospūdį mažinantis poveikis gali sustiprėti. Irbesartanas ir hidrochlorotiazidas (atitinkamai ne didesnėmis kaip 300 mg ir 25 mg dozėmis) buvo saugiai vartoti kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, įskaitant kalcio kanalų ir beta adrenoreceptorių blokatorius. Pacientų, kurie prieš gydymą vartojo didelę diuretikų dozę, organizme gali būti sumažėjęs skysčių kiekis, todėl jiems pradedant gydymą irbesartanu tiek kartu su tiazidais, tiek be jų, gresia didesnis hipotenzijos pavojus (žr. 4.4 skyrių), nebent prieš tai skysčių trūkumas pašalinamas.

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra aliskireno arba AKF inhibitoriai. Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Litis. Ličio preparatų vartojant kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, gali laikinai padidėti ličio koncentracija kraujyje ir dėl to sustiprėti jo toksinis poveikis. Iki šiol tik labai retais atvejais tokia sąveika pasireiškė ir su irbesartanu. Tiazidai mažina ličio inkstinį klirensą, todėl vartojant CoAprovel yra didesnė toksinio ličio poveikio tikimybė. Vadinas, ličio preparatų kartu su CoAprovel vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei tai būtina, patariama atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujyje.

Vaistiniai preparatai, keičiantys kalio kiekį organizme. Hidrochlorotiazido sukeliama kalio kiekio mažėjimą organizme kompensuoja kalį tausojantis irbesartano poveikis. Vis dėlto hidrochlorotiazido sukeliama kalio mažėjimą organizme tikėtina skatina kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai, didinantys kalio išskyrimą ir sukeliantys hipokaliemiją (pavyzdžiui, kalio išskyrimą didinantys diuretikai, vidurių laisvinamieji vaistai, amfotericinas, karbenoksolonas, penicilino G natrio druska). Priešingai, jei kartu su renino ir angiotenzino sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais vartojama kalį organizme sulaikančių diuretikų, kalio papildų, druskų papildų, kuriuose yra kalio, ar kitų kalio kiekį kraujo serume didinančių vaistinių preparatų (pvz., heparino natrio druskos), kalio kiekis kraujo serume gali padidėti. Rekomenduojama atitinkamai stebėti rizikos grupei priklausančių pacientų kalio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio organizme pokyčiai. Jei CoAprovel vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių poveikiui turi įtakos kalio kiekio serume pokyčiai (pvz., rusmenės glikozidais, antiaritminiais vaistiniais preparatais), reikia stebėti kalio kiekį kraujo serume.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Vartojant angiotenzino II antagonistus kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., selektyviais COX-2 inhibitoriais, acetilsalicilo rūgštimi (> 3 g per parą) bei neselektyviais NVNU), gali būti stebimas antihipertenzinio poveikio sumažėjimas. Kaip ir su AKF inhibitoriais, angiotenzino II antagonistų vartojimas kartu su NVNU gali skatinti inkstų funkcijos pablogėjimą (net iki ūminio inkstų nepakankamumo) bei kalio kiekio padidėjimą kraujo serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir taip bloga. Tokį derinį reikia skirti atsargiai, ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti ne tik pradėjus tokį gydymą, bet ir periodiškai po to.

Repaglinidas. Irbesartanas gali slopinti OATP1B1. Klinikinio tyrimo metu pranešta, kad irbesartanas, skirtas likus 1 valandai iki repaglinido vartojimo, didina repaglinido (OATP1B1 substrato) C_{max} ir AUC atitinkamai 1,8 karto ir 1,3 karto. Kito tyrimo metu apie reikšmingą farmakokinetinę sąveiką kartu vartojant abu vaistinius preparatus nepranešta. Dėl to gali reikėti koreguoti antidiabetinių vaistinių preparatų, tokių kaip repaglinidas, dozę (žr. 4.4 skyrių).

Papildoma informacija apie irbesartano sąveiką. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hidrochlorotiazidas irbesartano farmakokinetikai įtakos nedaro. Didžiausia irbesartano dalis metabolizuojama CYP2C9, mažesnė - gliukuronidacijos būdu. Irbesartano vartojant kartu su varfarinu, kurį metabolizuoja CYP2C9, reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. CYP2C9 induktorių, tokių kaip rifampicinas, įtaka irbesartano farmakokinetikai vertinta nebuvo. Kartu su irbesartanu vartojamo digoksino farmakokinetika nepakito.

Papildoma informacija apie hidrochlorotiazido sąveiką. Kartu vartojant su tiazidiniais diuretikais gali sąveikauti toliau išvardyti vaistiniai preparatai.

Alkoholis. Gali sustiprėti ortostatinė hipotenzija.

Vaistiniai preparatai diabetui gydyti (geriamieji vaistiniai preparatai, insulinas). Gali tekti keisti vaistinių preparatų diabetui gydyti dozę (žr. 4.4 skyrių).

Kolestiraminas ir kolestipolio dervos. Anijonais pasikeičiančios dervos sutrikdo kartu vartojamo hidrochlorotiazido absorbciją iš virškinimo trakto. CoAprovel reikia vartoti mažiausiai prieš vieną valandą arba praėjus keturioms valandoms po šių vaistų vartojimo.

Kortikosteroidai, AKTH. Gali sumažėti elektrolitų, ypač kalio, kiekis organizme.

Rusmenės glikozidai. Dėl tiazidų sukeltos hipokalemijos ar hipomagnezemijos gali padidėti rusmenės preparatų sukeliamos aritmijos pasireiškimo pavojus (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo. Kai kuriems pacientams nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo gali silpninti kartu vartojamų tiazidinių diuretikų sukeliamą diurezinį, natrio išskyrimą iš organizmo didinantį ir antihipertenzinį poveikį.

Kraujagysles sutraukiantys aminai (pvz., noradrenalinai). Gali silpnėti kraujagysles sutraukiančių aminų poveikis, tačiau ne tiek, kad jų nebūtų galima vartoti.

Nedepoliarizuojantys skeleto raumenų relaksantai (pvz., tubokurarinai). Hidrochlorotiazidas gali stiprinti nedepoliarizuojančio poveikio skeleto raumenų relaksantų sukeliamą poveikį.

Vaistiniai preparatai nuo podagros. Hidrochlorotiazidas gali padidinti šlapimo rūgšties kiekį kraujyje, todėl gali reikėti keisti vaistinių preparatų nuo podagros dozę. Gali reikėti didinti probenecido ar sulfipirazono dozę. Vartojant tiazidinių diuretikų kartu su alopurinoliu, gali dažniau pasireikšti padidėjusio jautrumo alopurinoliui reakcija.

Kalcio druskos. Tiazidiniai diuretikai mažina kalcio išsiskyrimą su šlapimu, todėl gali padidėti jo kiekis kraujyje. Jei reikia vartoti kalcio papildų ar kalcį tausančių vaistinių preparatų (pvz., vitamino D), reikia stebėti kalcio kiekį kraujyje bei, atsižvelgiant į jį, keisti kalcio dozę.

Karbamazepinas. Vartojant kartu karbamazepino ir hidrochlorotiazido, nustatyta padidėjusi simptominės hiponatremijos pasireiškimo rizika. Šių vaistinių preparatų vartojant kartu, reikia tirti elektrolitų koncentraciją. Jeigu įmanoma, reikėtų skirti kitos grupės diuretikų.

Kitokia sąveika. Tiazidai gali stiprinti kartu vartojamų betaadrenoblokatorių ar diazoksido gliukozės kiekį kraujyje didinantį poveikį. Anticholinerginiai vaistiniai preparatai (pvz., atropinas, beperidenas), slopindami virškinimo trakto motoriką bei lėtinami skrandžio ištuštinimą, gali didinti biologinių tiazidinių diuretikų prieinamumą. Tiazidai didina amantadino sukeliamo nepageidaujamo poveikio pasireiškimo pavojų. Tiazidai gali mažinti citotoksinių vaistinių preparatų (pvz., ciklofosfamido, metotreksato) išsiskyrimą pro inkstus ir stiprinti jų slopinamąjį poveikį mieloidiniam audiniui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Pirmuoju nėštumo trimestru AIIRA vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Kadangi nėra kontrolinių epidemiologinių duomenų dėl angiotenzino II receptorių antagonistų (AIIRA) rizikos, panaši rizika gali būti ir šių vaistų klasei. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AIIRA yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AIIRA vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AIIRA sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AIIRA, reikia ultragarsu sekti jos vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AIIRA, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Hidrochlorotiazidas

Hidrochlorotiazido vartojimo nėštumo laikotarpiu, ypač pirmą trimestrą, patirties yra nedaug. Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenų nepakanka. Hidrochlorotiazido patenka per placentą. Atsižvelgiant į farmakologinį veikimo mechanizmą yra manytina, kad vartojamas antrą ir trečią nėštumo trimestrus jis gali sutrikdyti vaisiaus ir placentos kraujotaką bei paveikti vaisių ir naujagimių (sukelti gelta, elektrolitų pusiausvyros sutrikimų ir trombocitopeniją).

Hidrochlorotiazido negalima vartoti gestacinei edemai, gestacinei hipertenzijai ar preeklampsijai gydyti, kadangi jis gali sumažinti plazmos tūrį ir pabloginti placentos kraujotaką, nesukeldamas palankaus poveikio ligos eigai.

Be to, hidrochlorotiazido negalima vartoti nėščių moterų pirminei hipertenzijai gydyti, išskyrus retus atvejus, kai kitaip gydyti negalima.

Kadangi CoAprovel tabletėse yra hidrochlorotiazido, pirmus tris nėštumo mėnesius jų vartoti nerekomenduojama. Planuojančioms pastoti moterims vietoj CoAprovel reikia paskirti kitą tinkamą gydymą.

Žindymas

Angiotenzino II receptorių antagonistai (AIIRA)

Kadangi nėra informacijos apie CoAprovel vartojimą žindymo metu, CoAprovel yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Nežinoma, ar irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną.

Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad irbesartano arba jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

Hidrochlorotiazidas

Nedidelis hidrochlorotiazido kiekis išsiskiria į motinos pieną. Didelės tiazidų dozės sukelia stiprią diurezę, todėl gali slopinti pieno gaminimąsi. CoAprovel vartoti žindymo metu nerekomenduojama. Jei žindymo metu CoAprovel vartojama, reikia skirti kiek įmanoma mažesnę vaisto dozę.

Vaisingumas

Irbesartanas neturi poveikio jo vartojusių žiurkių bei jų palikuonių vaisingumui, preparato skiriant iki tokios dozės ribos, kuri sukelia pirmuosius toksinio poveikio suaugusiems gyvūnams požymius (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į farmakodinamines savybes, nesitikima, kad CoAprovel veiktų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuotojai ir valdantieji mechanizmus turi žinoti, kad gydant hipertenziją, retkarčiais gali atsirasti galvos svaigimas ar nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinys

Tarp 898 hipertenzija sergančių pacientų, dalyvavusių placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose ir gydytų įvairiomis irbesartano ir hidrochlorotiazido dozėmis (nuo 37,5 mg / 6,25 mg iki 300 mg / 25 mg), 29,5% pasireiškė nepageidaujamų reakcijų. Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos svaigimas (5,6% atvejų), nuovargis (4,9%), pykinimas ar vėmimas (1,8%) ir sutrikęs šlapinimasis (1,4%). Be to, šių klinikinių tyrimų metu taip pat dažnai pasireiškė padidėję kraujo šlapalo azoto (2,3%), kreatiniazės (1,7%) bei kreatinino (1,1%) kiekiai.

1 lentelėje pateiktos spontaniniuose pranešimuose aprašytos ir placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas taip:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų metu pasireiškusios ir spontaniniuose pranešimuose aprašytos nepageidaujamos reakcijos		
<i>Tyrimai</i>	Dažni:	padidėjęs kraujo šlapalo azoto, kreatinino bei kreatinkinazės kiekis
	Nedažni:	sumažėjęs kalio bei natrio kiekis kraujo serume
<i>Širdies sutrikimai</i>	Nedažni:	alpimas, hipotenzija, tachikardija, edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažni:	galvos svaigimas
	Nedažni:	ortostatinis galvos svaigimas
	Dažnis nežinomas:	galvos skausmas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	spengimas ausyse
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės 1ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	kosulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažni:	pykinimas ar vėmimas
	Nedažni:	viduriavimas
	Dažnis nežinomas:	dispepsija, sutrikęs skonio jautrumas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažni:	sutrikęs šlapinimasis
	Dažnis nežinomas:	sutrikusi inkstų funkcija, įskaitant pavienius inkstų nepakankamumo atvejus rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Nedažni:	galūnių patinimas
	Dažnis nežinomas:	sąnarių ar raumenų skausmas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hiperkaliemija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Nedažni:	kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažni:	nuovargis
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	padidėjusio jautrumo reakcija, pvz., angioneurozinė edema, bėrimas, dilgėlinė
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Nedažni:	gelta
	Dažnis nežinomas:	hepatitas, sutrikusi kepenų funkcija
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Nedažni:	sutrikusi lytinė funkcija, pakitęs libido

Papildoma informacija apie sudedamąsias vaistinio preparato dalis. Be aukščiau išvardytų nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių vartojant sudėtinį vaistinį preparatą, gydant CoAprovel gali atsirasti ir kuriai nors vienai veikliajai medžiagai būdingų nepageidaujamų reakcijų. Toliau 2 ir 3 lentelėse pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant atskiras CoAprovel sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant tik irbesartaną		
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anemija, trombocitopenija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nedažni:	krūtinės skausmas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, įskaitant anafilaksinį šoką

<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	hipoglikemija
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Reti:	žarnyno angioneurozinė edema

3 lentelė. Vartojant tik **hidrochlorotiazidą** pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos

<i>Tyrimai</i>	Dažnis nežinomas:	elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (įskaitant hipokaliemiją ir hiponatremiją, žr. 4.4 skyrių), hiperurikemija, gliukozurija, hiperglikemija, padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija kraujyje
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	širdies aritmija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	aplazinė anemija, kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, neutropenija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, leukopenija, trombocitopenija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	galvos sukimasis, parestezija, svaigulys, nenustygstamumas
<i>Akių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	praeinantis neryškus matymas, ksantopsija, ūminė miopija ir antrinė ūminė uždarojo kampo glaukoma, chorioidinė efuzija (skysčio susikaupimas tarp akies gyslainės ir skleros)
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Labai reti: Dažnis nežinomas:	ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas (ŪKSS) (žr. 4.4 skyrių) kvėpavimo distresas (įskaitant pneumonitą ir plaučių edemą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	pankreatitas, anoreksija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, skrandžio dirginimas, seilių liaukų uždegimas, apetito stoka
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	intersticinis nefritas, sutrikusi inkstų funkcija
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	anafilaksinė reakcija, toksinė epidermolizė, nekrozinis angitas (vaskulitas, odos vaskulitas), į odos raudonąją vilkligę panaši reakcija, odos raudonosios vilkligės suaktyvėjimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas, dilgėlinė
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	silpnumas, raumenų spazmai
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	ortostatinė hipotenzija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Dažnis nežinomas:	karščiavimas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	gelta (intrahepatinė cholestazinė gelta)
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnis nežinomas:	depresija, miego sutrikimas
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>	Dažnis nežinomas:	nemelanominis odos vėžys (bazalinių ląstelių karcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma)

Nemelanominis odos vėžys. Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Didinant hidrochlorotiazido dozę, gali dažniau pasireikšti nuo dozės priklausančių nepageidaujamų reiškinių (ypač elektrolitų pusiausvyros sutrikimų).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinės informacijos apie asmenų, perdozavusių CoAprovel, gydymą nėra. Pacientą reikia atidžiai stebėti, taikyti palaikomąjį ir simptominį gydymą. Gydymas priklauso nuo laiko, praėjusio po perdozavimo, bei simptomų sunkumo. Siūloma sukelti vėmimą ir (arba) išplauti skrandį. Gali būti naudinga duoti gerti aktyvintos anglies. Dažnai reikia nustatinėti elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume. Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti ant nugaros ir kiek galima greičiau suleisti druskų ir skysčių preparatų.

Labiausiai tikėtini irbesartano perdozavimo simptomai yra hipotenzija ir tachikardija, taip pat galima bradikardija.

Perdozavus hidrochlorotiazido, sumažėja elektrolitų kiekis kraujo serume (atsiranda hipokaliemija, hipochloremija, hiponatremija), dėl gausios diurezės pasireiškia dehidracija. Dažniausi perdozavimo požymiai yra pykinimas ir somnolencija. Dėl hipokaliemijos gali atsirasti raumenų spazmų ir (arba) paryškėti širdies aritmija, susijusi su kartu vartojamų rusmenės gliukozidų ar kai kurių antiaritminių vaistinių preparatų poveikiu.

Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Kiek hemodialize galima pašalinti hidrochlorotiazido, nenustatyta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – angiotenzino II antagonistai, deriniai. ATC kodas – C09DA04.

Veikimo mechanizmas

CoAprovel yra angiotenzino II receptorių antagonistu irbesartano ir tiazidų grupės diuretikų hidrochlorotiazido sudėtinis vaistinis preparatas. Kartu vartojamos šios sudedamosios dalys turi adityvų antihipertenzinį poveikį, todėl kraujospūdis mažėja daugiau, negu gydant kuria nors viena veikliąja medžiaga.

Irbesartanas yra stiprus, geriamasis, selektyvus angiotenzino II receptorių (AT₁ tipo) antagonistas. Manoma, kad jis slopina visus pokyčius, kurie atsiranda angiotenzinui II veikiant AT₁ receptorių, nepriklausomai nuo angiotenzino II sintezės šaltinio ir būdo. Dėl selektyvaus antagonistinio poveikio angiotenzino II receptoriams (AT₁) kraujo plazmoje didėja renino ir angiotenzino II kiekis, mažėja aldosterono koncentracija. Vartojant vien rekomenduojamą irbesartano dozę, asmenims, kuriems negresia elektrolitų pusiausvyros sutrikimo pavojus, kalio kiekis kraujo serume smarkiai nesikeičia (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Irbesartanas neslopina AKF (kininazės II) - fermento, kuris dalyvauja susidarant angiotenzinui II bei skaldo bradikininą į neveiklius metabolitus. Kad irbesartanas veiktų, metabolinis aktyvinimas nereikalingas.

Hidrochlorotiazidas yra tiazidinis diuretikas. Koks tiazidinių diuretikų antihipertenzinio poveikio būdas, gerai nežinoma. Tiazidai, tiesiogiai veikdami elektrolitų reabsorbciją inkstų kanalėliuose, tiesiogiai ir maždaug vienodai didina natrio ir chlorido išsiskyrimą. Dėl diurezinio hidrochlorotiazido poveikio mažėja kraujo plazmos tūris, didėja renino aktyvumas kraujo plazmoje ir aldosterono sekrecija, todėl su šlapimu daugiau išskiriama kalio ir bikarbonatų, mažėja kalio kiekis kraujo serume.

Dėl renino angiotenzino ir aldosterono sistemos slopinimo kartu vartojamas irbesartanas mažina kalio netekimą, kurį skatina diuretikai. Pavartojus hidrochlorotiazido, diurezinis poveikis pasireiškia po 2 valandų, stipriausias būna maždaug po 4 valandų, poveikis trunka 6-12 valandų.

Kartu vartojamos terapinės hidrochlorotiazido ir irbesartano dozės turi adityvų nuo dozės priklausomą antihipertenzinį poveikį. Pacientams, kuriems 300 mg irbesartano paros dozė kraujospūdžio tinkamai nereguliavo, pridėjus 12,5 mg hidrochlorotiazido, diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) buvo sumažėjęs 6,1 mm Hg daugiau, negu vartojusiems placebo. Sudėtinis vaistinis preparatas, kuriame yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido, sistolinį ir diastolinį kraujospūdį sumažino daugiau nei placebo, atitinkamai 13,6 mm Hg ir 11,5 mm Hg.

Nedaug klinikinių duomenų (7 iš 22 pacientų) leidžia manyti, kad pacientams, kuriems 300 mg / 12,5 mg dozė kraujospūdžio nereguliuoja, ji sureguliuoti galima padidinus dozę iki 300 mg / 25 mg. Šiems pacientams vartojant pastarąją dozę, nustatytas labiau (atitinkamai 13,3 mm Hg ir 8,3 mm Hg) sumažėjęs sistolinis kraujospūdis (SKS) ir diastolinis kraujospūdis (DKS).

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija ir vartojančių po 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido vieną kartą per parą, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis dozės veikimo pabaigoje (praėjus 24 valandoms po pavartojimo) sumažėjo daugiau negu vartojusiems placebo, t. y. atitinkamai 12,9 mm Hg ir 6,9 mm Hg. Stipriausias poveikis pasireiškė po 3 - 6 valandų. Stebint kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad pacientams, vartojantiems 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido vieną kartą per parą, lyginant su vartojančiais placebo, sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas ilgiau negu 24 valandas buvo didesnis, t. y. atitinkamai 15,8 mm Hg ir 10 mm Hg. Stebint arterinį kraujospūdį ambulatorijoje nustatyta, kad dozės veikimo pabaigoje kraujospūdžio sumažėjimas atitiko 100 % CoAprovel 150 mg / 12,5 mg dozės sukulto stipriausio sumažėjimo. Kraujospūdį manžete matuojant apsilankymų pas gydytoją metu, jo sumažėjimas dozės veikimo pabaigoje atitiko 68 % CoAprovel 150 mg / 12,5 mg ir 76 % CoAprovel 300 mg / 12,5 mg sukulto didžiausio sumažėjimo. Poveikis truko 24 valandas, o tuo metu, kai koncentracija buvo didžiausia, per daug kraujospūdis nesumažėjo. Vartojimas vieną kartą per parą kraujospūdį nuolat mažino saugiai ir veiksmingai.

Pacientams, kurių kraujospūdžio 25 mg hidrochlorotiazido paros dozė tinkamai nereguliuoja, pridėjus irbesartano sistolinis ir diastolinis kraujospūdis sumažėjo daugiau, t. y. atitinkamai 11,1 mm Hg ir 7,2 mm Hg, lyginant su placebo.

Kraujospūdį mažinantis irbesartano ir hidrochlorotiazido poveikis tampa pastebimas jau po pirmosios dozės pavartojimo, stipresnis pasireiškia per 1 - 2 savaites, stipriausiai būna po 6 - 8 savaitių. Ilgalaikių stebimųjų klinikinių tyrimų metu sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato veiksmingumas išliko ilgiau nei metus. Nors tai netirta specialiai su CoAprovel, tačiau atoveiksmio hipertenzijos nei vartojant irbesartaną, nei vartojant hidrochlorotiazidą nepastebėta.

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis ligotumui ir mirštamumui netirtas. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad ilgalaikis gydymas hidrochlorotiazidu mažina ligotumą ir mirštamumą dėl širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų.

Amžius ir lytis įtakos CoAprovel poveikiui neturi. Irbesartano monoterapija, kaip ir kiti renino bei angiotenzino sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, žymiai silpniau veikia juodaodžius hipertenzija sergančius pacientus. Jei irbesartanas vartojamas kartu su maža hidrochlorotiazido doze (pvz., 12,5 mg per parą), antihipertenzinis poveikis ir juodaodžiams, ir kitų rasių pacientams esti panašus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atliktas daugiacentris, atsitikrinių imčių, dvigubai aklas, palyginamuoju vaistu kontroliuotas, paralelinių grupių, 8 savaitių trukmės klinikinis tyrimas, kuriame vertintas sunkia hipertenzija (kuri apibrėžiama, kai diastolinis kraujospūdis sėdint (sDKS) yra ≥ 110 mmHg) sergančių pacientų pradinio gydymo CoAprovel veiksmingumas ir saugumas. Iš viso 697 pacientai atsitiktine tvarka buvo

suskirstyti santykiu 2:1 į irbesartano/hidrochlorotiazido 150 mg / 12,5 mg arba irbesartano 150 mg grupes. Po vienos savaitės vaisto dozė buvo sistemingai titruojama (prieš įvertinant mažesnės dozės poveikį) iki atitinkamai irbesartano/hidrochlorotiazido 300 mg / 25 mg arba irbesartano 300 mg dozės.

58 % į klinikinį tyrimą įtrauktų pacientų buvo vyrai. Pacientų vidutinis amžius buvo 52,5 metų, 13 % iš jų buvo ≥ 65 metų ir tik 2 % - ≥ 75 metų amžiaus. Dvylika procentų (12 %) pacientų sirgo diabetu, 34 % pacientų buvo nustatyta hiperlipidemija, o 3,5 % - stabili krūtinės angina (ji buvo dažniausiai diagnozuota širdies ir kraujagyslių sistemos liga).

Pagrindinis šio klinikinio tyrimo tikslas buvo palyginti pacientų, kurių sDKS po 5 gydymo savaitių tapo kontroliuojamas (t.y. sDKS tapo < 90 mmHg), dalį abeiose gydymo grupėse. sDKS tapo < 90 mmHg 47,2 % pacientų, vartojusių sudėtinį vaistinį preparatą, lyginant su 33,2 % irbesartano grupės pacientų ($p = 0,0005$). Pacientų vidutinis kraujospūdis tyrimo pradžioje abeiose gydymo grupėse buvo apytiksliai 172/113 mmHg. Po 5 gydymo savaitių sSKS/sDKS irbesartano/hidrochlorotiazido ir irbesartano grupėse sumažėjo atitinkamai 30,8/24,0 mmHg ir 21,1/19,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Sudėtinį vaistinį preparatą vartojusiems pacientams nepageidaujamų reiškinių pobūdis ir dažnis buvo panašus kaip ir vienu irbesartanu gydytiems pacientams. Per 8 gydymo savaites nebuvo gauta pranešimų apie pasireiškusias sinkopes abiejų grupių pacientams. Derinio ir irbesartano grupėse atitinkamai 0,6 % ir 0 % pacientų pasireiškė hipotenzija, o 2,8 % ir 3,1 % pacientų - galvos svaigimas.

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) slopinimas

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažaida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Nemelanominis odos vėžys

Remiantis turimais epidemiologinių tyrimų duomenimis buvo nustatyta nuo kumuliacinės dozės priklausoma HCTZ sąsaja su NOV. Atliekant vieną tyrimą, buvo tiriama populiacija, sudaryta iš 71 533 BLK ir 8 629 PLK sergančių pacientų, kurie buvo lyginami su atitinkamai 1 430 833 ir 172 462 kontroliniais pacientais. Vartojant dideles HCTZ dozes (kumuliacinė dozė - $\geq 50\,000$ mg) koreguotas BLK rizikos santykis (RS) buvo 1,29 (95 proc. PI: 1,23–1,35) ir PLK RS - 3,98 (95 proc. PI: 3,68–4,31). Tiek BLK, tiek PLK atveju buvo nustatytas aiškus kumuliacinės dozės ir organizmo

atsako ryšys. Atliekant kitą tyrimą, buvo nustatyta galima lūpos vėžio (PLK) ir HCTZ vartojimo sąsaja – taikant rizikos grupės imties sudarymo strategiją, 633 lūpos vėžiu sergančių pacientų buvo palyginti su 63 067 kontroliniais pacientais. Kumuliacinės dozės ir organizmo atsako ryšys buvo įrodytas nustačius koreguotą RS, kuris buvo 2,1 (95 proc. PI: 1,7–2,6), RS padidėjo iki 3,9 (3,0–4,9) vartojant dideles vaistinio preparato dozes (~25 000 mg) ir iki 7,7 (5,7–10,5) esant didžiausiai kumuliacinei dozei (~100 000 mg) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kartu vartojami hidrochlorotiazidas ir irbesartanas vienas kito farmakokinetikai įtakos nedaro.

Absorbcija

Išgerti irbesartanas ir hidrochlorotiazidas yra aktyvūs. Jie yra veiklūs be biotransformacijos. Išgėrus CoAprovel, absoliutusias biologinis irbesartano prieinamumas yra 60 - 80 %, hidrochlorotiazido 50 - 80 %. Maistas nekeičia biologinio CoAprovel prieinamumo. Išgėrus preparato, didžiausia irbesartano koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 1,5 - 2 valandų, hidrochlorotiazido - po 1 - 2,5 valandų.

Pasiskirstymas

Apie 96 % irbesartano jungiasi prie kraujo plazmos baltymų, šiek tiek prie kraujo ląstelių. Irbesartano pasiskirstymo tūris yra 53 - 93 litrai. Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi 68 % hidrochlorotiazido, jo tariamasis pasiskirstymo tūris yra 0,83 - 1,14 l/kg.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

10 - 600 mg irbesartano dozių farmakokinetika yra linijinė ir proporcinga dozės dydžiui. Išgertų didesnių nei 600 mg dozių absorbcija didėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. To priežastis nežinoma. Bendrasis klirensas yra 157 - 176 ml/min., inkstų - 3 - 3,5 ml/min. Irbesartano pusinės eliminacijos laikas yra 11 - 15 valandų. Vaistinio preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 3 paras nuo vartojimo pradžios. Kartą per parą geriant kartotines dozes, šiek tiek irbesartano (< 20 %) susikaupia kraujo plazmoje. Tyrimų duomenimis, hipertenzija sergančių moterų kraujo plazmoje irbesartano koncentracija būna šiek tiek didesnė, tačiau pusinės jo eliminacijos laikas ir kaupimasis organizme nesiskiria. Moterims dozės keisti nereikia. Senyvų žmonių (≥ 65 metų) organizme irbesartano plotas po koncentracijos kreivę (AUC) ir C_{max} buvo kiek didesni nei jaunesnių (18 - 40 metų), tačiau galutinis pusinės eliminacijos laikas reikšmingai nepakito. Senyviams žmonėms dozės keisti nereikia. Hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra 5 - 15 valandų.

Biotransformacija

Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, 80 - 85% kraujo plazmoje esančios radioaktyviosios dozės būna susijusi su nepakitusiu irbesartanu. Irbesartanas metabolizuojamas kepenyse, vykstant konjugacijai su gliukuronidu ir oksidacijai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra irbesartano gliukuronidas (apie 6 %). *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad irbesartanas pirmiausia oksiduojamas citochromo P 450 izofermento CYP2C9. Izofermento CYP3A4 įtaka yra silpna.

Eliminacija

Irbesartanas ir jo metabolitai eliminuojami su tulžimi ir pro inkstus. Išgėrus ar sušvirkštus į veną ^{14}C irbesartano, apie 20 % radioaktyviosios dozės išsiskyrė su šlapimu, likusi dalis - su išmatomis. Mažiau nei 2 % dozės su šlapimu išsiskyrė nepakitusio irbesartano pavidalu. Hidrochlorotiazidas organizme nemetabolizuojamas, iš organizmo jis greitai eliminuojamas pro inkstus. Mažiausiai 61 % išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu per 24 valandas. Hidrochlorotiazidas prasiskverbia per placentos barjerą, bet ne per kraujo ir smegenų barjerą, patenka į motinos pieną.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie gydomi hemodialize, organizme irbesartano farmakokinetikos parametrai labai nepakinta. Hemodialize irbesartano iš organizmo pašalinti neįmanoma. Pacientų, kurių kreatinino klirensas yra < 20 ml/min., organizme hidrochlorotiazido pusinės eliminacijos laikas pailgėja ir būna 21 valanda.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo kepenų ciroze, organizme irbesartano farmakokinetika labai nepakinta. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme kinetika netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Irbesartanas / hidrochlorotiazidas

Iki 6 mėnesių trukusių tyrimų su žiurkėmis ir makakomis rezultatai parodė, kad šio derinio vartojimas nesustiprino jokio pranešto atskiros veikliosios medžiagos toksinio poveikio ir nesukėlė jokio naujo toksinio poveikio. Be to, nebuvo pastebėta jokio toksinio sinerginio poveikio.

Duomenų apie irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio mutageninį bei klastogeninį poveikį nėra. Karcinogeninis poveikis gyvūnams netirtas.

Irbesartano ir hidrochlorotiazido derinio poveikis vaisingumui tyrimuose su gyvūnais nebuvo vertinamas. Žiurkėms, kurioms kartu buvo skiriamas irbesartanas ir hidrochlorotiazidas dozėmis, sukeliančiomis toksinį poveikį patelei, teratogeninio poveikio nepastebėta.

Irbesartanas

Ikiklinikinių saugumo tyrimų metu didelės irbesartano dozės sukėlė raudonųjų kraujo ląstelių parametrų sumažėjimą. Skiriant labai dideles dozes, žiurkėms ir makakoms pasireiškė degeneracinių pokyčių inkstuose (tokių kaip intersticinis nefritas, kanalėlių išsiplėtimas, bazofiliniai kanalėliai, padidėjusi urėjos ir kreatinino koncentracija kraujo plazmoje), kurie laikomi antriniais irbesartano hipotenzinio poveikio, sumažinusio inkstų perfuziją, padariniais. Be to, irbesartanas sukėlė jukstaglomerulinių ląstelių hiperplaziją/hipertrofiją. Manoma, kad tokius pokyčius sukėlė farmakologinis irbesartano poveikis ir jo klinikinė reikšmė yra maža.

Duomenų apie mutageninį, klastogeninį bei kancerogeninį poveikį nėra.

Tyrimų su žiurkių patiniais ir patelėmis metu nustatyta, kad vaistinis preparatas nepakenkė vaisingumui ir reprodukciniams savybėms. Tyrimai su gyvūnais, kuriems buvo skiriamas irbesartanas, parodė, kad žiurkių vaisiams pasireiškė laikinas toksinis poveikis (padidėjęs ertmių susidarymas inkstų geldelėse, hidroureteris arba poodinė edema), kuris išnyko po gimimo. Triušiams skiriant dozes, kurios patelei sukėlė reikšmingą toksinį poveikį, įskaitant nugaišimą, buvo pastebėta vaikingumo nutrūkimo arba ankstyvos rezorbcijos atvejų. Žiurkėms ir triušiams teratogeninio poveikio nepastebėta. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėto irbesartano nustatoma žiurkių ir triušių vaisių audiniuose. Irbesartano išsiskiria į žindančių žiurkių pieną.

Hidrochlorotiazidas

Kai kuriuose eksperimentiniuose modeliuose gauta nevienareikšmių duomenų, patvirtinančių genotoksinį ar kancerogeninį poveikį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės turinys:

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Pregelifikuotas krakmolai

Silicio dioksidas

Magnio stearatas

Raudonasis ir geltonasis geležies oksidai

Tabletės plėvelė:

Laktozė monohidratas

Hipromeliozė

Titano dioksidas

Makrogolis 3350

Raudonasis ir juodasis geležies oksidai

Karnaubo vaškas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kartono dėžutė, kurioje yra 14 plėvelė dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 28 plėvelė dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 30 plėvelė dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 plėvelė dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 84 plėvelė dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 90 plėvelė dengtų tablečių PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 98 plėvelė dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Kartono dėžutė, kurioje yra 56 x 1 plėvelė dengtos tabletės PVC, PVDC ir aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/086/023-028

EU/1/98/086/031

EU/1/98/086/034

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. spalio 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2008 m. spalio 01 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
56 tabletės
56 x 1 tabletės
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi Winthrop Industrie

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

14-28-56-98 tabletės:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

56 x 1 tabletės

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
56 tabletės
56 x 1 tabletės
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi Winthrop Industrie

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

14-28-56-98 tabletės:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

56 x 1 tabletės

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
56 x 1 tabletės
84 tabletės
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi Winthrop Industrie

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

14-28-56-84-98 tabletės:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

30 - 56 x 1 - 90 tabletės

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CoAprovel 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
56 x 1 tabletės
84 tabletės
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi Winthrop Industrie

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

14-28-56-84-98 tabletės:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

30 - 56 x 1 - 90 tabletės

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CoAprovel 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 tablečių
28 tabletės
30 tablečių
56 tabletės
56 x 1 tabletės
84 tabletės
90 tablečių
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CoAprovel 300 mg/25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CoAprovel 300 mg/25 mg tabletės
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi Winthrop Industrie

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

14-28-56-84-98 tabletės:

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

30 - 56 x 1 - 90 tabletės

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui
CoAprovel 150 mg / 12,5 mg tabletės
irbesartanas / hidrochlorotiazidas (*irbesartanum/hydrochlorothiazidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CoAprovel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CoAprovel
3. Kaip vartoti CoAprovel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CoAprovel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CoAprovel ir kam jis vartojamas

CoAprovel yra sudėtinis vaistas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.

Irbesartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių antagonistais, grupei.

Angiotenzinas II yra žmogaus organizme gaminama medžiaga, kuri, prisijungusi prie kraujagyslių receptorių, jas susiaurina. Dėl to kyla kraujospūdis. Irbesartanas neleidžia angiotenzinui II jungtis prie šių receptorių, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso tiazidinių diuretikų grupei, kurie didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Kartu vartojamos šios dvi veikliosios CoAprovel medžiagos kraujospūdį sumažina labiau, nei vartojamos atskirai.

CoAprovel gydoma aukšto kraujospūdžio liga tuo atveju, kai gydant vien tik irbesartanu ar hidrochlorotiazidu kraujospūdis sureguliuojamas nepakankamai.

2. Kas žinotina prieš vartojant CoAprovel

CoAprovel vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra **alergija** hidrochlorotiazidui arba bet kuriems į sulfamidus panašiams vaistams;
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti CoAprovel vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu yra **sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas**;
- jeigu **sutrikęs šlapinimasis**;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jums **nuolat padidėjęs kalcio ar sumažėjęs kalio kiekis kraujyje**;
- jeigu Jūs sergate **cukriniu diabetu** arba Jūsų **inkstų veikla sutrikusi** ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, **prieš pradėdami vartoti CoAprovel** ir jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų būklių:

- jeigu pradėjote **smarkiai vemti ar viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga** arba Jums yra **persodintas inkstas**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **diabetu**;
- jeigu **cukraus kiekis kraujyje** tampa **mažas** (galimi simptomai yra prakaitavimas, silpnumas, alkis, svaigulys, drebulys, galvos skausmas, paraudimas ar pablyškimas, tirpimas ir dažnas bei stiprus širdies plakimas), ypač jeigu esate gydomi nuo cukrinio diabeto;
- jeigu sergate **sisteminė raudonąja vilklige** (dar vadinama vilklige arba SRV);
- jeigu sergate **pirminiu aldosteronizmu** (būkle, kuri atsiranda dėl padidėjusios hormono aldosterono gamybos, dėl ko organizme susilaiko natrio ir padidėja kraujospūdis);
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų.
 - aliskireną.
- jeigu Jums praityje buvo diagnozuotas **odos vėžys arba** gydymo laikotarpiu **ant jūsų odos staiga atsirastų koks nors pakitimas**. Taikant gydymą hidrochlorotiazidu, ypač ilgalaikį gydymą didelėmis šio vaisto dozėmis, gali padidėti tam tikrų rūšių odos ir lūpos vėžio (nemelanominio odos vėžio) rizika. Vartodami CoAprovel, saugokite savo odą nuo saulės ir ultravioletinių spindulių;
- jeigu praityje pavartojus hidrochlorotiazido, Jums pasireiškė kvėpavimo ar plaučių veiklos sutrikimų (įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio susidarymą juose). Jeigu pavartojus CoAprovel Jums pasireiškė stiprus dusulys arba kvėpavimo sunkumų, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Pasitarkite su gydytoju, jei pavartojus CoAprovel jaučiate pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą arba viduriavimą. Dėl tolesnio gydymo nuspręs Jūsų gydytojas. Nenustokite vartoti CoAprovel pats.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „CoAprovel vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu CoAprovel vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Informuokite gydytoją:

- jeigu laikotės dietos, kurioje yra **mažesnis druskos kiekis**;
- jeigu atsiranda **didelis troškulys, burnos džūvimas, silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas** ar **per dažnai pradeda plakti širdis**, kadangi tokie pokyčiai gali būti per stipraus hidrochlorotiazido (esančio CoAprovel sudėtyje) poveikio požymis;
- jeigu Jums pasireiškia padidėjusio **odos jautrumo saulei** reakcija su greičiau nei įprastai atsirandančiais nudegimo nuo saulės požymiais (pavyzdžiui, paraudimu, niežuliu, patinimu, pūslių susidarymu);
- jei Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anestetikų**;
- jeigu Jums CoAprovel vartojimo metu **susilpnėja regėjimas arba atsiranda vienos ar abiejų akių skausmas**. Šie simptomai gali būti skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba padidėjusio akispūdžio (glaukomos) požymiai ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaitės nuo CoAprovel vartojimo pradžios. Negydoma tokia būklė gali sukelti negrįžtamą apakimą. Jei Jums anksčiau buvo pasireiškusi alergija penicilinui ar sulfonamidams, minėto poveikio atsiradimo rizika yra didesnė. Jūs turite nutraukti CoAprovel vartojimą ir ieškoti skubios medicininės pagalbos.

Hidrochlorotiazidas, kurio yra šiame vaiste, gali lemti teigiamą dopingo testo rezultatą.

Vaikams ir paaugliams

CoAprovel draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Kiti vaistai ir CoAprovel

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Diuretikai, įskaitant ir CoAprovel sudėtyje esantį hidrochlorotiazidą, gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Jeigu nėra atidžios gydytojo priežiūros, kartu su CoAprovel negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „CoAprovel vartoti negalima“ ir „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:

- kalio turinčių maisto papildų;
- druskų papildų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų ar kitokių diuretikų (šlapimą varančių vaistų);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- vaistų nuo podagros;
- gydomojo poveikio vitamino D papildų;
- širdies ritmą reguliuojančių vaistų;
- vaistų nuo diabeto (geriamųjų, tokių kaip repaglinidas, ar insulino);
- karbamazepino (epilepsijai gydyti vartojamo vaisto).

Taip pat svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitokių kraujo spaudimą mažinančių vaistų, steroidų, vaistų nuo vėžio, skausmo, artrito, arba kolestimamino bei kolestipolio dervų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti.

CoAprovel vartojimas su maistu ir gėrimais

CoAprovel galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jei gydydamiesi šiuo vaistu kartu vartojate alkoholio, dėl CoAprovel sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypač stojantis iš sėdimos padėties.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galbūt esate nėščia), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje CoAprovel. CoAprovel yra nerekomenduojamas ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. CoAprovel nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

CoAprovel neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, gydant aukšto kraujospūdžio ligą, retkarčiais galimas galvos svaigimas ar nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš nusprenddami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

CoAprovel sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

CoAprovel sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti CoAprovel

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Rekomenduojama CoAprovel paros dozė yra 1 arba 2 tabletės. CoAprovel gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis CoAprovel.

Vartojimo metodas

CoAprovel yra **geriamasis vaistas**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). CoAprovel galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Stenkitės paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Svarbu, kad be gydytojo leidimo nenutrauktumėte CoAprovel vartojimo.

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po 6 - 8 gydymo savaičių.

Ką daryti pavartojus per didelę CoAprovel dozę?

Jeigu Jūs apsirikę išgersite per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikams CoAprovel vartoti negalima

CoAprovel negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti CoAprovel

Jeigu netyčia praleidote paros dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo priežiūros.

Irbesartano vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau minėtų požymių arba atsirado dusulys, CoAprovel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis apibūdinamas taip:

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10

Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems CoAprovel, pasireiškė toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- pykinimas, vėmimas,
- sutrikęs šlapinimasis,
- nuovargis,
- galvos svaigimas (įskaitant atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties),
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas padidėjęs raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatino kinazės) kiekis bei padidėjęs inkstų veiklą atspindinčios medžiagos (kraujo karbamido azoto, kreatinino) kiekis.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- viduriavimas,
- sumažėjęs kraujo spaudimas,
- alpuls,
- padažnęję širdies susitraukimai,
- paraudimas,
- patinimas,
- sutrikusi seksualinė funkcija,
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Šalutiniai reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų po CoAprovel patekimo į rinką

Po to, kai CoAprovel pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinių. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: galvos skausmas, spengimas ausyse, kosulys, sutrikęs skonio pojūtis, nevirškinimas, sąnarių ir raumenų skausmas, sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos, padidėjęs kalio kiekis kraujyje bei alerginės reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, dilgėlinė, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklų patinimas. Taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią gelta (odos ir (arba) akių pageltimą).

Kaip ir vartojant bet kurį kitą sudėtinį vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai veikliajai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su irbesartano vartojimu

Be anksčiau minėto šalutinio poveikio, galimas krūtinės skausmas, sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas), sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (mažakraujystė – simptomai gali būti nuovargis, galvos skausmas, dusulys mankštinantis, svaigulys ir veido pablyškimas), trombocitų (kraujo krešėjimui būtinų kraujo ląstelių) kiekio sumažėjimas ir mažas cukraus kiekis kraujyje. Reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000): žarnyno angioneurozinė edema: tinimas žarnyne, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su hidrochlorotiazido vartojimu

Apetito stoka; skrandžio dirginimas; pilvo diegliai; vidurių užkietėjimas; gelta (odos ir (arba) akių obuolių pageltimas); kasos uždegimas, kuriam būdingas stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai lydimas pykinimo ir vėmimo; sutrikęs miegas; depresija; neryškus matymas; baltųjų kraujo ląstelių stoka, kuri pasireiškia dažnomis infekcijomis ir karščiavimu; sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti būtinų kraujo ląstelių) skaičius; sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), kuriai būdingas nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, galvos svaigimas ir blyškumas; inkstų liga; plaučių sutrikimai, įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio sankaupą plaučiuose; padidėjusio odos jautrumo saulei reakcija; kraujagyslių uždegimas; odos liga, kuriai būdingas viso kūno odos lupimasis; odos raudonoji vilkligė, kuriai būdingas ant veido, kaklo ir plaukuotosios galvos odos galintis atsirasti bėrimas; alerginės reakcijos; silpnumas ir raumenų spazmai; sutrikęs širdies ritmas; pakeitus kūno padėtį sumažėjęs kraujospūdis; seilių liaukų patinimas; padidėjęs cukraus kiekis kraujyje; šlapime nustatomas cukrus; padidėjęs kai kurių kraujo riebalų kiekis; padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl ko gali pasireikšti podagra.

Labai reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000): ūminis kvėpavimo sutrikimas (pasireiškia stipriu dusuliu, karščiavimu, silpnumu ir sumišimu).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): odos ir lūpos vėžys (nemelanominis odos vėžys), susilpnėjęs regėjimas ar akių skausmas dėl padidėjusio akispūdžio (galimi skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba ūminės uždaros kampo glaukomos požymiai).

Yra žinoma, kad hidrochlorotiazido šalutinis poveikis gali stiprėti didinant jo dozę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CoAprovel

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CoAprovel sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra irbesartanas ir hidrochlorotiazidas. Kiekvienoje CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletėje yra 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, magnio stearatas, koloidinis silicio hidratuotas dioksidas, pregelifikuotas kukurūzų krakmolai, raudonasis ir geltonasis geležies oksidai (E172). Žr. 2 skyrių „CoAprovel sudėtyje yra laktozės.“

CoAprovel išvaizda ir kiekis pakuotėje

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletės yra persikų spalvos, abipus išgaubtos, ovalios, viena pusė paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kita - skaitmeniu “2775”.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletės supakuotos į lizdines plokšteles. Vienoje pakuotėje yra 14, 28, 56 ar 98 tabletės. Ligoninėms tiekiamos tabletės gali būti supakuotos į 56 x 1 dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

Gamintojas

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prancūzija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui
CoAprovel 300 mg / 12,5 mg tabletės
irbesartanas / hidrochlorotiazidas (*irbesartanum/hydrochlorothiazidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CoAprovel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CoAprovel
3. Kaip vartoti CoAprovel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CoAprovel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CoAprovel ir kam jis vartojamas

CoAprovel yra sudėtinis vaistas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.

Irbesartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių antagonistais, grupei.

Angiotenzinas II yra žmogaus organizme gaminama medžiaga, kuri, prisijungusi prie kraujagyslių receptorių, jas susiaurina. Dėl to kyla kraujospūdis. Irbesartanas neleidžia angiotenzinui II jungtis prie šių receptorių, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso tiazidinių diuretikų grupei, kurie didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Kartu vartojamos šios dvi veikliosios CoAprovel medžiagos kraujospūdį sumažina labiau, nei vartojamos atskirai.

CoAprovel gydoma aukšto kraujospūdžio liga tuo atveju, kai gydant vien tik irbesartanu ar hidrochlorotiazidu kraujospūdis sureguliuojamas nepakankamai.

2. Kas žinotina prieš vartojant CoAprovel

CoAprovel vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra **alergija** hidrochlorotiazidui arba bet kuriems į sulfamidus panašiams vaistams;
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti CoAprovel vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu yra **sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas**;
- jeigu **sutrikęs šlapinimasis**;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jums **nuolat padidėjęs kalcio ar sumažėjęs kalio kiekis kraujyje**;
- jeigu Jūs **sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi** ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, **prieš pradėdami vartoti CoAprovel** ir jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų būklių:

- jeigu pradėjote **smarkiai vemti ar viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga** arba Jums yra **persodintas inkstas**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **diabetu**;
- jeigu **cukraus kiekis kraujyje** tampa **mažas** (galimi simptomai yra prakaitavimas, silpnumas, alkis, svaigulys, drebulys, galvos skausmas, paraudimas ar pablyškimas, tirpimas ir dažnas bei stiprus širdies plakimas), ypač jeigu esate gydomi nuo cukrinio diabeto;
- jeigu sergate **sisteminė raudonąja vilklige** (dar vadinama vilklige arba SRV);
- jeigu sergate **pirminiu aldosteronizmu** (būkle, kuri atsiranda dėl padidėjusios hormono aldosterono gamybos, dėl ko organizme susilaiko natris ir padidėja kraujospūdis);
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų
 - aliskireną.
- jeigu Jums praityje buvo diagnozuotas **odos vėžys arba** gydymo laikotarpiu **ant jūsų odos staiga atsirastų koks nors pakitimas**. Taikant gydymą hidrochlorotiazidu, ypač ilgalaikį gydymą didelėmis šio vaisto dozėmis, gali padidėti tam tikrų rūšių odos ir lūpos vėžio (nemelanominio odos vėžio) rizika. Vartodami CoAprovel, saugokite savo odą nuo saulės ir ultravioletinių spindulių;
- jeigu praityje pavartojus hidrochlorotiazido, Jums pasireiškė kvėpavimo ar plaučių veiklos sutrikimų (įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio susidarymą juose). Jeigu pavartojus CoAprovel Jums pasireiškė stiprus dusulys arba kvėpavimo sunkumų, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Pasitarkite su gydytoju, jei pavartojus CoAprovel jaučiate pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą arba viduriavimą. Dėl tolesnio gydymo nuspręs Jūsų gydytojas. Nenustokite vartoti CoAprovel pats.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „CoAprovel vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu CoAprovel vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Informuokite gydytoją:

- jeigu laikotės dietos, kurioje yra **mažesnis druskos kiekis**;
- jeigu atsiranda **didelis troškulys, burnos džūvimas, silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas** ar **per dažnai pradeda plakti širdis**, kadangi tokie pokyčiai gali būti per stipraus hidrochlorotiazido (esančio CoAprovel sudėtyje) poveikio požymis;
- jeigu Jums pasireiškia padidėjusio **odos jautrumo saulei** reakcija su greičiau nei įprastai atsirandančiais nudegimo nuo saulės požymiais (pavyzdžiui, paraudimu, niežuliu, patinimu, pūslių susidarymu);
- jei Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anestetikų**;
- jeigu Jums CoAprovel vartojimo metu **susilpnėja regėjimas arba atsiranda vienos ar abiejų akių skausmas**. Šie simptomai gali būti skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba padidėjusio akispūdžio (glaukomos) požymiai ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaitės nuo CoAprovel vartojimo pradžios. Negydoma tokia būklė gali sukelti negrįžtamą apakimą. Jei Jums anksčiau buvo pasireiškusi alergija penicilinui ar sulfonamidams, minėto poveikio atsiradimo rizika yra didesnė. Jūs turite nutraukti CoAprovel vartojimą ir ieškoti skubios medicininės pagalbos.

Hidrochlorotiazidas, kurio yra šiame vaiste, gali lemti teigiamą dopingo testo rezultatą.

Vaikams ir paaugliams

CoAprovel draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Kiti vaistai ir CoAprovel

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Diuretikai, įskaitant ir CoAprovel sudėtyje esantį hidrochlorotiazidą, gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Jeigu nėra atidžios gydytojo priežiūros, kartu su CoAprovel negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „CoAprovel vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“)

Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:

- kalio turinčių maisto papildų;
- druskų papildų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų ar kitokių diuretikų (šlapimą varančių vaistų);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- vaistų nuo podagros;
- gydomojo poveikio vitamino D papildų;
- širdies ritmą reguliuojančių vaistų;
- vaistų nuo diabeto (geriamųjų, tokių kaip repaglinidas, ar insulino);
- karbamazepino (epilepsijai gydyti vartojamo vaisto).

Taip pat svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitokių kraujo spaudimą mažinančių vaistų, steroidų, vaistų nuo vėžio, skausmo, artrito, arba kolestimamino bei kolestipolio dervų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti.

CoAprovel vartojimas su maistu ir gėrimais

CoAprovel galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jei gydydamiesi šiuo vaistu kartu vartojate alkoholio, dėl CoAprovel sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypač stojantis iš sėdimos padėties.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galbūt esate nėščia), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje CoAprovel. CoAprovel yra nerekomenduojamas ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. CoAprovel nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

CoAprovel neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, gydant aukšto kraujospūdžio ligą, retkarčiais galimas galvos svaigimas ar nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš nusprenddami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

CoAprovel sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

CoAprovel sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti CoAprovel

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Rekomenduojama CoAprovel paros dozė yra 1 tabletė. CoAprovel gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis CoAprovel.

Vartojimo metodas

CoAprovel yra **geriamasis vaistas**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). CoAprovel galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Stenkitės paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Svarbu, kad be gydytojo leidimo nenutrauktumėte CoAprovel vartojimo.

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po 6 - 8 gydymo savaičių.

Ką daryti pavartojus per didelę CoAprovel dozę?

Jeigu Jūs apsirikę išgersite per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikams CoAprovel vartoti negalima

CoAprovel negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti CoAprovel

Jeigu netyčia praleidote paros dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo priežiūros.

Irbesartano vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau minėtų požymių arba atsirado dusulys, CoAprovel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis apibūdinamas taip:

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10

Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems CoAprovel, pasireiškė toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- pykinimas, vėmimas,
- sutrikęs šlapinimasis,
- nuovargis,
- galvos svaigimas (įskaitant atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties),
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas padidėjęs raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatino kinazės) kiekis bei padidėjęs inkstų veiklą atspindinčios medžiagos (kraujo karbamido azoto, kreatinino) kiekis.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- viduriavimas,
- sumažėjęs kraujo spaudimas,
- alpuls,
- padažnęję širdies susitraukimai,
- paraudimas,
- patinimas,
- sutrikusi seksualinė funkcija,
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Šalutiniai reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų po CoAprovel patekimo į rinką

Po to, kai CoAprovel pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinių. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: galvos skausmas, spengimas ausyse, kosulys, sutrikęs skonio pojūtis, nevirškinimas, sąnarių ir raumenų skausmas, sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos, padidėjęs kalio kiekis kraujyje bei alerginės reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, dilgėlinė, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklų patinimas. Taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią geltą (odos ir (arba) akių pageltimą).

Kaip ir vartojant bet kurį kitą sudėtinį vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai veikliajai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su irbesartano vartojimu

Be anksčiau minėto šalutinio poveikio, galimas krūtinės skausmas, sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas), sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (mažakraujystė – simptomai gali būti nuovargis, galvos skausmas, dusulys mankštinantis, svaigulys ir veido pablyškimas), trombocitų (kraujo krešėjimui būtinų kraujo ląstelių) kiekio sumažėjimas ir mažas cukraus kiekis kraujyje. Reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000): žarnyno angioneurozinė edema: tinimas žarnyne, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su hidrochlorotiazido vartojimu

Apetito stoka; skrandžio dirginimas; pilvo diegliai; vidurių užkietėjimas; gelta (odos ir (arba) akių obuolių pageltimas); kasos uždegimas, kuriam būdingas stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai lydimas pykinimo ir vėmimo; sutrikęs miegas; depresija; neryškus matymas; baltųjų kraujo ląstelių stoka, kuri pasireiškia dažnomis infekcijomis ir karščiavimu; sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti būtinų kraujo ląstelių) skaičius; sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), kuriai būdingas nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, galvos svaigimas ir blyškumas; inkstų liga; plaučių sutrikimai, įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio sankaupą plaučiuose; padidėjusio odos jautrumo saulei reakcija; kraujagyslių uždegimas; odos liga, kuriai būdingas viso kūno odos lupimasis; odos raudonoji vilkligė, kuriai būdingas ant veido, kaklo ir plaukuotosios galvos odos galintis atsirasti bėrimas; alerginės reakcijos; silpnumas ir raumenų spazmai; sutrikęs širdies ritmas; pakeitus kūno padėtį sumažėjęs kraujospūdis; seilių liaukų patinimas; padidėjęs cukraus kiekis kraujyje; šlapime nustatomas cukrus; padidėjęs kai kurių kraujo riebalų kiekis; padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl ko gali pasireikšti podagra.

Labai reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000): ūminis kvėpavimo sutrikimas (pasireiškia stipriu dusuliu, karščiavimu, silpnumu ir sumišimu).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): odos ir lūpos vėžys (nemelanominis odos vėžys), susilpnėjęs regėjimas ar akių skausmas dėl padidėjusio akispūdžio (galimi skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba ūminės uždaros kampo glaukomos požymiai).

Yra žinoma, kad hidrochlorotiazido šalutinis poveikis gali stiprėti didinant jo dozę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CoAprovel

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CoAprovel sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra irbesartanas ir hidrochlorotiazidas. Kiekvienoje CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, laktozė monohidratas, magnio stearatas, koloidinis silicio hidratuotas dioksidas, pregelifikuotas kukurūzų krakmolai, raudonasis ir geltonasis geležies oksidai (E172). Žr. 2 skyrių „CoAprovel sudėtyje yra laktozės.“

CoAprovel išvaizda ir kiekis pakuotėje

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletės yra persikų spalvos, abipus išgaubtos, ovalios, viena pusė paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kita - skaitmeniu “2776”.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletės supakuotos į lizdines plokšteles. Vienoje pakuotėje yra 14, 28, 56 ar 98 tabletės. Ligoninėms tiekiamos tabletės gali būti supakuotos į 56 x 1 dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

Gamintojas

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prancūzija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui
CoAprovel 150 mg / 12,5 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanas / hidrochlorotiazidas (*irbesartanum/hydrochlorothiazidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CoAprovel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CoAprovel
3. Kaip vartoti CoAprovel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CoAprovel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CoAprovel ir kam jis vartojamas

CoAprovel yra sudėtinis vaistas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.

Irbesartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių antagonistais, grupei.

Angiotenzinas II yra žmogaus organizme gaminama medžiaga, kuri, prisijungusi prie kraujagyslių receptorių, jas susiaurina. Dėl to kyla kraujospūdis. Irbesartanas neleidžia angiotenzinui II jungtis prie šių receptorių, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso tiazidinių diuretikų grupei, kurie didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Kartu vartojamos šios dvi veikliosios CoAprovel medžiagos kraujospūdį sumažina labiau, nei vartojamos atskirai.

CoAprovel gydoma aukšto kraujospūdžio liga tuo atveju, kai gydant vien tik irbesartanu ar hidrochlorotiazidu kraujospūdis sureguliuojamas nepakankamai.

2. Kas žinotina prieš vartojant CoAprovel

CoAprovel vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra **alergija** hidrochlorotiazidui arba bet kuriems į sulfamidus panašiams vaistams;
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti CoAprovel vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu yra **sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas**;
- jeigu **sutrikęs šlapinimasis**;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jums **nuolat padidėjęs kalcio ar sumažėjęs kalio kiekis kraujyje**;
- jeigu **Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi** ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, **prieš pradėdami vartoti CoAprovel** ir jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų būklių:

- jeigu pradėjote **smarkiai vemti ar viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga** arba Jums yra **persodintas inkstas**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **diabetu**;
- jeigu **cukraus kiekis kraujyje** tampa **mažas** (galimi simptomai yra prakaitavimas, silpnumas, alkis, svaigulys, drebulys, galvos skausmas, paraudimas ar pablyškimas, tirpimas ir dažnas bei stiprus širdies plakimas), ypač jeigu esate gydomi nuo cukrinio diabeto;
- jeigu sergate **sisteminė raudonąja vilklige** (dar vadinama vilklige arba SRV);
- jeigu sergate **pirminiu aldosteronizmu** (būkle, kuri atsiranda dėl padidėjusios hormono aldosterono gamybos, dėl ko organizme susilaiko natris ir padidėja kraujospūdis);
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų
 - aliskireną.
- jeigu Jums praityje buvo diagnozuotas **odos vėžys arba** gydymo laikotarpiu **ant jūsų odos staiga atsirastų koks nors pakitimas**. Taikant gydymą hidrochlorotiazidu, ypač ilgalaikį gydymą didelėmis šio vaisto dozėmis, gali padidėti tam tikrų rūšių odos ir lūpos vėžio (nemelanominio odos vėžio) rizika. Vartodami CoAprovel, saugokite savo odą nuo saulės ir ultravioletinių spindulių;
- jeigu praityje pavartojus hidrochlorotiazido, Jums pasireiškė kvėpavimo ar plaučių veiklos sutrikimų (įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio susidarymą juose). Jeigu pavartojus CoAprovel Jums pasireiškė stiprus dusulys arba kvėpavimo sunkumų, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Pasitarkite su gydytoju, jei pavartojus CoAprovel jaučiate pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą arba viduriavimą. Dėl tolesnio gydymo nuspręs Jūsų gydytojas. Nenustokite vartoti CoAprovel pats.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „CoAprovel vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu CoAprovel vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Informuokite gydytoją:

- jeigu laikotės dietos, kurioje yra **mažesnis druskos kiekis**;
- jeigu atsiranda **didelis troškulys, burnos džiūvimas, silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas** ar **per dažnai pradeda plakti širdis**, kadangi tokie pokyčiai gali būti per stipraus hidrochlorotiazido (esančio CoAprovel sudėtyje) poveikio požymis;
- jeigu Jums pasireiškia padidėjusio **odos jautrumo saulei** reakcija su greičiau nei įprastai atsirandančiais nudegimo nuo saulės požymiais (pavyzdžiui, paraudimu, niežuliu, patinimu, pūslių susidarymu);
- jei Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anestetikų**;
- jeigu Jums CoAprovel vartojimo metu **susilpnėja regėjimas arba atsiranda vienos ar abiejų akių skausmas**. Šie simptomai gali būti skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba padidėjusio akispūdžio (glaukomos) požymiai ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaitės nuo CoAprovel vartojimo pradžios. Negydoma tokia būklė gali sukelti negrįžtamą apakimą. Jei Jums anksčiau buvo pasireiškusi alergija penicilinui ar sulfonamidams, minėto poveikio atsiradimo rizika yra didesnė. Jūs turite nutraukti CoAprovel vartojimą ir ieškoti skubios medicininės pagalbos.

Hidrochlorotiazidas, kurio yra šiame vaiste, gali lemti teigiamą dopingo testo rezultatą.

Vaikams ir paaugliams

CoAprovel draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Kiti vaistai ir CoAprovel

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Diuretikai, įskaitant ir CoAprovel sudėtyje esantį hidrochlorotiazidą, gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Jeigu nėra atidžios gydytojo priežiūros, kartu su CoAprovel negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „CoAprovel vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:

- kalio turinčių maisto papildų;
- druskų papildų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų ar kitokių diuretikų (šlapimą varančių vaistų);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- vaistų nuo podagros;
- gydomojo poveikio vitamino D papildų;
- širdies ritmą reguliuojančių vaistų;
- vaistų nuo diabeto (geriamųjų, tokių kaip repaglinidas, ar insulino);
- karbamazepino (epilepsijai gydyti vartojamo vaisto).

Taip pat svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitokių kraujo spaudimą mažinančių vaistų, steroidų, vaistų nuo vėžio, skausmo, artrito, arba kolestimamino bei kolestipolio dervų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti.

CoAprovel vartojimas su maistu ir gėrimais

CoAprovel galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jei gydydamiesi šiuo vaistu kartu vartojate alkoholio, dėl CoAprovel sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypač stojantis iš sėdimos padėties.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galbūt esate nėščia), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje CoAprovel. CoAprovel yra nerekomenduojamas ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. CoAprovel nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

CoAprovel neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, gydant aukšto kraujospūdžio ligą, retkarčiais galimas galvos svaigimas ar nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš nusprenddami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

CoAprovel sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

CoAprovel sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti CoAprovel

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Rekomenduojama CoAprovel paros dozė yra 1 arba 2 tabletės. CoAprovel gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis CoAprovel.

Vartojimo metodas

CoAprovel yra **geriamasis vaistas**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). CoAprovel galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Stenkitės paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Svarbu, kad be gydytojo leidimo nenutrauktumėte CoAprovel vartojimo.

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po 6 - 8 gydymo savaičių.

Ką daryti pavartojus per didelę CoAprovel dozę?

Jeigu Jūs apsirikę išgersite per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikams CoAprovel vartoti negalima

CoAprovel negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti CoAprovel

Jeigu netyčia praleidote paros dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo priežiūros.

Irbesartano vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau minėtų požymių arba atsirado dusulys, CoAprovel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis apibūdinamas taip:

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10

Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems CoAprovel, pasireiškė toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- pykinimas, vėmimas,
- sutrikęs šlapinimasis,
- nuovargis,
- galvos svaigimas (įskaitant atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties),
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas padidėjęs raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatino kinazės) kiekis bei padidėjęs inkstų veiklą atspindinčios medžiagos (kraujo karbamido azoto, kreatinino) kiekis.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- viduriavimas,
- sumažėjęs kraujo spaudimas,
- alpuls,
- padažnęję širdies susitraukimai,
- paraudimas,
- patinimas,
- sutrikusi seksualinė funkcija,
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Šalutiniai reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų po CoAprovel patekimo į rinką

Po to, kai CoAprovel pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinių. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: galvos skausmas, spengimas ausyse, kosulys, sutrikęs skonio pojūtis, nevirškinimas, sąnarių ir raumenų skausmas, sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos, padidėjęs kalio kiekis kraujyje bei alerginės reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, dilgėlinė, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklų patinimas. Taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią gelta (odos ir (arba) akių pageltimą).

Kaip ir vartojant bet kurį kitą sudėtinį vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai veikliajai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su irbesartano vartojimu

Be anksčiau minėto šalutinio poveikio, galimas krūtinės skausmas, sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas), sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (mažakraujystė – simptomai gali būti nuovargis, galvos skausmas, dusulys mankštinantis, svaigulys ir veido pablyškimas), trombocitų (kraujo krešėjimui būtinų kraujo ląstelių) kiekio sumažėjimas ir mažas cukraus kiekis kraujyje. Reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000): žarnyno angioneurozinė edema: tinimas žarnyne, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su hidrochlorotiazido vartojimu

Apetito stoka; skrandžio dirginimas; pilvo diegliai; vidurių užkietėjimas; gelta (odos ir (arba) akių obuolių pageltimas); kasos uždegimas, kuriam būdingas stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai lydimas pykinimo ir vėmimo; sutrikęs miegas; depresija; neryškus matymas; baltųjų kraujo ląstelių stoka, kuri pasireiškia dažnomis infekcijomis ir karščiavimu; sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti būtinų kraujo ląstelių) skaičius; sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), kuriai būdingas nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, galvos svaigimas ir blyškumas; inkstų liga; plaučių sutrikimai, įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio sankaupą plaučiuose; padidėjusio odos jautrumo saulei reakcija; kraujagyslių uždegimas; odos liga, kuriai būdingas viso kūno odos lupimasis; odos raudonoji vilkligė, kuriai būdingas ant veido, kaklo ir plaukuotosios galvos odos galintis atsirasti bėrimas; alerginės reakcijos; silpnumas ir raumenų spazmai; sutrikęs širdies ritmas; pakeitus kūno padėtį sumažėjęs kraujospūdis; seilių liaukų patinimas; padidėjęs cukraus kiekis kraujyje; šlapime nustatomas cukrus; padidėjęs kai kurių kraujo riebalų kiekis; padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl ko gali pasireikšti podagra.

Labai reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000): ūminis kvėpavimo sutrikimas (pasireiškia stipriu dusuliu, karščiavimu, silpnumu ir sumišimu).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): odos ir lūpos vėžys (nemelanominis odos vėžys), susilpnėjęs regėjimas ar akių skausmas dėl padidėjusio akispūdžio (galimi skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba ūminės uždaros kampo glaukomos požymiai).

Yra žinoma, kad hidrochlorotiazido šalutinis poveikis gali stiprėti didinant jo dozę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CoAprovel

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CoAprovel sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra irbesartanas ir hidrochlorotiazidas. Kiekvienoje CoAprovel 150 mg/12,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, silicio dioksidas, magnio stearatas, titano dioksidas, makrogolis 3000, raudonasis ir geltonasis geležies oksidai, karnaubo vaškas. Žr. 2 skyrių „CoAprovel sudėtyje yra laktozės.“

CoAprovel išvaizda ir kiekis pakuotėje

CoAprovel 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės yra persikų spalvos, abipus išgaubtos, ovalios, viena pusė paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kita - skaitmeniu “2875”.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės supakuotos į lizdines plokšteles. Vienoje pakuotėje yra 14, 28, 30, 56, 84, 90 ar 98 tabletės. Ligoninėms tiekiamos plėvele dengtos tabletės gali būti supakuotos į 56 x 1 dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly

Prancūzija

Gamintojas

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prancūzija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Prancūzija

Sanofi-Aventis, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09

17404 Riells i Viabrea (Girona)

Ispanija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui
CoAprovel 300 mg / 12,5 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanas / hidrochlorotiazidas (*irbesartanum/hydrochlorothiazidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CoAprovel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CoAprovel
3. Kaip vartoti CoAprovel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CoAprovel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CoAprovel ir kam jis vartojamas

CoAprovel yra sudėtinis vaistas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.

Irbesartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių antagonistais, grupei.

Angiotenzinas II yra žmogaus organizme gaminama medžiaga, kuri, prisijungusi prie kraujagyslių receptorių, jas susiaurina. Dėl to kyla kraujospūdis. Irbesartanas neleidžia angiotenzinui II jungtis prie šių receptorių, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso tiazidinių diuretikų grupei, kurie didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Kartu vartojamos šios dvi veikliosios CoAprovel medžiagos kraujospūdį sumažina labiau, nei vartojamos atskirai.

CoAprovel gydoma aukšto kraujospūdžio liga tuo atveju, kai gydant vien tik irbesartanu ar hidrochlorotiazidu kraujospūdis sureguliuojamas nepakankamai.

2. Kas žinotina prieš vartojant CoAprovel

CoAprovel vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra **alergija** hidrochlorotiazidui arba bet kuriems į sulfamidus panašiams vaistams;
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti CoAprovel vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu yra **sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas**;
- jeigu **sutrikęs šlapinimasis**;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jums **nuolat padidėjęs kalcio ar sumažėjęs kalio kiekis kraujyje**;
- jeigu Jūs **sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi** ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, **prieš pradėdami vartoti CoAprovel** ir jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų būklių:

- jeigu pradėjote **smarkiai vemti ar viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga** arba Jums yra **persodintas inkstas**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **diabetu**;
- jeigu **cukraus kiekis kraujyje** tampa **mažas** (galimi simptomai yra prakaitavimas, silpnumas, alkis, svaigulys, drebulys, galvos skausmas, paraudimas ar pablyškimas, tirpimas ir dažnas bei stiprus širdies plakimas), ypač jeigu esate gydomi nuo cukrinio diabeto;
- jeigu sergate **sisteminė raudonąja vilklige** (dar vadinama vilklige arba SRV);
- jeigu sergate **pirminiu aldosteronizmu** (būkle, kuri atsiranda dėl padidėjusios hormono aldosterono gamybos, dėl ko organizme susilaiko natrio ir padidėja kraujospūdis);
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų.
 - aliskireną.
- jeigu Jums praityje buvo diagnozuotas **odos vėžys arba** gydymo laikotarpiu **ant jūsų odos staiga atsirastų koks nors pakitimas**. Taikant gydymą hidrochlorotiazidu, ypač ilgalaikį gydymą didelėmis šio vaisto dozėmis, gali padidėti tam tikrų rūšių odos ir lūpos vėžio (nemelanominio odos vėžio) rizika. Vartodami CoAprovel, saugokite savo odą nuo saulės ir ultravioletinių spindulių;
- jeigu praityje pavartojus hidrochlorotiazido, Jums pasireiškė kvėpavimo ar plaučių veiklos sutrikimų (įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio susidarymą juose). Jeigu pavartojus CoAprovel Jums pasireiškė stiprus dusulys arba kvėpavimo sunkumų, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Pasitarkite su gydytoju, jei pavartojus CoAprovel jaučiate pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą arba viduriavimą. Dėl tolesnio gydymo nuspręs Jūsų gydytojas. Nenustokite vartoti CoAprovel pats.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „CoAprovel vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu CoAprovel vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Informuokite gydytoją:

- jeigu laikotės dietos, kurioje yra **mažesnis druskos kiekis**;
- jeigu atsiranda **didelis troškulys, burnos džiovimas, silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas** ar **per dažnai pradeda plakti širdis**, kadangi tokie pokyčiai gali būti per stipraus hidrochlorotiazido (esančio CoAprovel sudėtyje) poveikio požymis;
- jeigu Jums pasireiškia padidėjusio **odos jautrumo saulei** reakcija su greičiau nei įprastai atsirandančiais nudegimo nuo saulės požymiais (pavyzdžiui, paraudimu, niežuliu, patinimu, pūslių susidarymu);
- jei Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anestetikų**;
- jeigu Jums CoAprovel vartojimo metu **susilpnėja regėjimas arba atsiranda vienos ar abiejų akių skausmas**. Šie simptomai gali būti skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba padidėjusio akispūdžio (glaukomos) požymiai ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaitės nuo CoAprovel vartojimo pradžios. Negydoma tokia būklė gali sukelti negrįžtamą apakimą. Jei Jums anksčiau buvo pasireiškusi alergija penicilinui ar sulfonamidams, minėto poveikio atsiradimo rizika yra didesnė. Jūs turite nutraukti CoAprovel vartojimą ir ieškoti skubios medicininės pagalbos.

Hidrochlorotiazidas, kurio yra šiame vaiste, gali lemti teigiamą dopingo testo rezultatą.

Vaikams ir paaugliams

CoAprovel draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Kiti vaistai ir CoAprovel

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Diuretikai, įskaitant ir CoAprovel sudėtyje esantį hidrochlorotiazidą, gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Jeigu nėra atidžios gydytojo priežiūros, kartu su CoAprovel negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „CoAprovel vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:

- kalio turinčių maisto papildų;
- druskų papildų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų ar kitokių diuretikų (šlapimą varančių vaistų);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- vaistų nuo podagros;
- gydomojo poveikio vitamino D papildų;
- širdies ritmą reguliuojančių vaistų;
- vaistų nuo diabeto (geriamųjų, tokių kaip repaglinidas, ar insulino);
- karbamazepino (epilepsijai gydyti vartojamo vaisto).

Taip pat svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitokių kraujo spaudimą mažinančių vaistų, steroidų, vaistų nuo vėžio, skausmo, artrito, arba kolestimiramino bei kolestipolio dervų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti.

CoAprovel vartojimas su maistu ir gėrimais

CoAprovel galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jei gydydamiesi šiuo vaistu kartu vartojate alkoholio, dėl CoAprovel sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypač stojantis iš sėdimos padėties.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galbūt esate nėščia), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje CoAprovel. CoAprovel yra nerekomenduojamas ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. CoAprovel nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

CoAprovel neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, gydant aukšto kraujospūdžio ligą, retkarčiais galimas galvos svaigimas ar nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš nusprenddami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

CoAprovel sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

CoAprovel sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti CoAprovel

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Rekomenduojama CoAprovel paros dozė yra 1 tabletė. CoAprovel gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis CoAprovel.

Vartojimo metodas

CoAprovel yra **geriamasis vaistas**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). CoAprovel galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Stenkitės paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Svarbu, kad be gydytojo leidimo nenutrauktumėte CoAprovel vartojimo.

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po 6 - 8 gydymo savaičių.

Ką daryti pavartojus per didelę CoAprovel dozę?

Jeigu Jūs apsirikę išgersite per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikams CoAprovel vartoti negalima

CoAprovel negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti CoAprovel

Jeigu netyčia praleidote paros dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo priežiūros.

Irbesartano vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau minėtų požymių arba atsirado dusulys, CoAprovel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis apibūdinamas taip:

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10

Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems CoAprovel, pasireiškė toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- pykinimas, vėmimas,
- sutrikęs šlapinimasis,
- nuovargis,
- galvos svaigimas (įskaitant atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties),
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas padidėjęs raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatino kinazės) kiekis bei padidėjęs inkstų veiklą atspindinčios medžiagos (kraujo karbamido azoto, kreatinino) kiekis.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- viduriavimas,
- sumažėjęs kraujo spaudimas,
- alpuls,
- padažnęję širdies susitraukimai,
- paraudimas,
- patinimas,
- sutrikusi seksualinė funkcija,
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Šalutiniai reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų po CoAprovel patekimo į rinką

Po to, kai CoAprovel pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinių. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: galvos skausmas, spengimas ausyse, kosulys, sutrikęs skonio pojūtis, nevirškinimas, sąnarių ir raumenų skausmas, sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos, padidėjęs kalio kiekis kraujyje bei alerginės reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, dilgėlinė, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklų patinimas. Taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią geltą (odos ir (arba) akių pageltimą).

Kaip ir vartojant bet kurį kitą sudėtinį vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai veikliajai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su irbesartano vartojimu

Be anksčiau minėto šalutinio poveikio, galimas krūtinės skausmas, sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas), sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (mažakraujystė – simptomai gali būti nuovargis, galvos skausmas, dusulys mankštinantis, svaigulys ir veido pablyškimas), trombocitų (kraujo krešėjimui būtinų kraujo ląstelių) kiekio sumažėjimas ir mažas cukraus kiekis kraujyje. Reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000): žarnyno angioneurozinė edema: tinimas žarnyne, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su hidrochlorotiazido vartojimu

Apetito stoka; skrandžio dirginimas; pilvo diegliai; vidurių užkietėjimas; gelta (odos ir (arba) akių obuolių pageltimas); kasos uždegimas, kuriam būdingas stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai lydimas pykinimo ir vėmimo; sutrikęs miegas; depresija; neryškus matymas; baltųjų kraujo ląstelių stoka, kuri pasireiškia dažnomis infekcijomis ir karščiavimu; sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti būtinų kraujo ląstelių) skaičius; sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), kuriai būdingas nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, galvos svaigimas ir blyškumas; inkstų liga; plaučių sutrikimai, įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio sankaupą plaučiuose; padidėjusio odos jautrumo saulei reakcija; kraujagyslių uždegimas; odos liga, kuriai būdingas viso kūno odos lupimasis; odos raudonoji vilkligė, kuriai būdingas ant veido, kaklo ir plaukuotosios galvos odos galintis atsirasti bėrimas; alerginės reakcijos; silpnumas ir raumenų spazmai; sutrikęs širdies ritmas; pakeitus kūno padėtį sumažėjęs kraujospūdis; seilių liaukų patinimas; padidėjęs cukraus kiekis kraujyje; šlapime nustatomas cukrus; padidėjęs kai kurių kraujo riebalų kiekis; padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl ko gali pasireikšti podagra.

Labai reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000): ūminis kvėpavimo sutrikimas (pasireiškia stipriu dusuliu, karščiavimu, silpnumu ir sumišimu).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): odos ir lūpos vėžys (nemelanominis odos vėžys), susilpnėjęs regėjimas ar akių skausmas dėl padidėjusio akispūdžio (galimi skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba ūminės uždaros kampo glaukomos požymiai).

Yra žinoma, kad hidrochlorotiazido šalutinis poveikis gali stiprėti didinant jo dozę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CoAprovel

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CoAprovel sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra irbesartanas ir hidrochlorotiazidas. Kiekvienoje CoAprovel 300 mg/12,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, silicio dioksidas, magnio stearatas, titano dioksidas, makrogolis 3000, raudonasis ir geltonasis geležies oksidai, karnaubo vaškas. Žr. 2 skyrių „CoAprovel sudėtyje yra laktozės.“

CoAprovel išvaizda ir kiekis pakuotėje

CoAprovel 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės yra persikų spalvos, abipus išgaubtos, ovalios, viena pusė paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kita - skaitmeniu “2876”.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės supakuotos į lizdines plokšteles. Vienoje pakuotėje yra 14, 28, 30, 56, 84, 90 ar 98 tabletės. Ligoninėms tiekiamos plėvele dengtos tabletės gali būti supakuotos į 56 x 1 dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly

Prancūzija

Gamintojas

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prancūzija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Prancūzija

Sanofi-Aventis, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09

17404 Riells i Viabrea (Girona)

Ispanija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui
CoAprovel 300 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės
irbesartanas / hidrochlorotiazidas (*irbesartanum/hydrochlorothiazidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CoAprovel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CoAprovel
3. Kaip vartoti CoAprovel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CoAprovel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CoAprovel ir kam jis vartojamas

CoAprovel yra sudėtinis vaistas, kuriame yra dvi veikliosios medžiagos - irbesartanas ir hidrochlorotiazidas.

Irbesartanas priklauso vaistų, vadinamų angiotenzino II receptorių antagonistais, grupei.

Angiotenzinas II yra žmogaus organizme gaminama medžiaga, kuri, prisijungusi prie kraujagyslių receptorių, jas susiaurina. Dėl to kyla kraujospūdis. Irbesartanas neleidžia angiotenzinui II jungtis prie šių receptorių, todėl kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Hidrochlorotiazidas priklauso tiazidinių diuretikų grupei, kurie didina šlapimo išsiskyrimą ir taip mažina kraujospūdį.

Kartu vartojamos šios dvi veikliosios CoAprovel medžiagos kraujospūdį sumažina labiau, nei vartojamos atskirai.

CoAprovel gydoma aukšto kraujospūdžio liga tuo atveju, kai gydant vien tik irbesartanu ar hidrochlorotiazidu kraujospūdis sureguliuojamas nepakankamai.

2. Kas žinotina prieš vartojant CoAprovel

CoAprovel vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** irbesartanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra **alergija** hidrochlorotiazidui arba bet kuriems į sulfamidus panašiams vaistams;
- jeigu esate **daugiau nei 3 mėnesius nėščia**. Taip pat yra geriau vengti CoAprovel vartoti ankstyvojo nėštumo metu (žr. skyrių „Nėštumas“);
- jeigu yra **sunkus kepenų ar inkstų veiklos sutrikimas**;
- jeigu **sutrikęs šlapinimasis**;
- jeigu gydytojas nustato, kad Jums **nuolat padidėjęs kalcio ar sumažėjęs kalio kiekis kraujyje**;
- jeigu **Jūs sergate cukriniu diabetu arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi** ir Jums skirtas kraujospūdį mažinantis vaistas, kurio sudėtyje yra aliskireno.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, **prieš pradėdami vartoti CoAprovel** ir jeigu Jums tinka bet kuri iš toliau nurodytų būklių:

- jeigu pradėjote **smarkiai vemti ar viduriuoti**;
- jeigu sergate **inkstų liga** arba Jums yra **persodintas inkstas**;
- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu sergate **diabetu**;
- jeigu **cukraus kiekis kraujyje** tampa **mažas** (galimi simptomai yra prakaitavimas, silpnumas, alkis, svaigulys, drebulys, galvos skausmas, paraudimas ar pablyškimas, tirpimas ir dažnas bei stiprus širdies plakimas), ypač jeigu esate gydomi nuo cukrinio diabeto;
- jeigu sergate **sisteminė raudonąja vilklige** (dar vadinama vilklige arba SRV);
- jeigu sergate **pirminiu aldosteronizmu** (būkle, kuri atsiranda dėl padidėjusios hormono aldosterono gamybos, dėl ko organizme susilaiko natrio ir padidėja kraujospūdis);
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti:
 - AKF inhibitorių (pavyzdžiui, enalaprilį, lizinoprilį, ramiprilį), ypač jei turite su diabetu susijusių inkstų sutrikimų.
 - aliskireną.
- jeigu Jums praityje buvo diagnozuotas **odos vėžys arba** gydymo laikotarpiu **ant jūsų odos staiga atsirastų koks nors pakitimas**. Taikant gydymą hidrochlorotiazidu, ypač ilgalaikį gydymą didelėmis šio vaisto dozėmis, gali padidėti tam tikrų rūšių odos ir lūpos vėžio (nemelanominio odos vėžio) rizika. Vartodami CoAprovel, saugokite savo odą nuo saulės ir ultravioletinių spindulių;
- jeigu praityje pavartojus hidrochlorotiazido, Jums pasireiškė kvėpavimo ar plaučių veiklos sutrikimų (įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio susidarymą juose). Jeigu pavartojus CoAprovel Jums pasireiškė stiprus dusulys arba kvėpavimo sunkumų, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Jūsų gydytojas gali reguliariai ištirti Jūsų inkstų funkciją, kraujospūdį ir elektrolitų (pvz., kalio) kiekį kraujyje.

Pasitarkite su gydytoju, jei pavartojus CoAprovel jaučiate pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą arba viduriavimą. Dėl tolesnio gydymo nuspręs Jūsų gydytojas. Nenustokite vartoti CoAprovel pats.

Taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyryje „CoAprovel vartoti negalima“.

Jeigu manote, kad esate (arba galite tapti) nėščia, turite apie tai pasakyti savo gydytojui. Ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu CoAprovel vartoti nerekomenduojama. Vartojamas po trečio nėštumo mėnesio šis vaistas gali padaryti didžiulės žalos Jūsų kūdikiui, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Informuokite gydytoją:

- jeigu laikotės dietos, kurioje yra **mažesnis druskos kiekis**;
- jeigu atsiranda **didelis troškulys, burnos džiovimas, silpnumas, mieguistumas, raumenų skausmas ar mėšlungis, pykinimas, vėmimas** ar **per dažnai pradeda plakti širdis**, kadangi tokie pokyčiai gali būti per stipraus hidrochlorotiazido (esančio CoAprovel sudėtyje) poveikio požymis;
- jeigu Jums pasireiškia padidėjusio **odos jautrumo saulei** reakcija su greičiau nei įprastai atsirandančiais nudegimo nuo saulės požymiais (pavyzdžiui, paraudimu, niežuliu, patinimu, pūslių susidarymu);
- jei Jums **planuojama atlikti operaciją** arba **skirti anestetikų**;
- jeigu Jums CoAprovel vartojimo metu **susilpnėja regėjimas arba atsiranda vienos ar abiejų akių skausmas**. Šie simptomai gali būti skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba padidėjusio akispūdžio (glaukomos) požymiai ir gali atsirasti po kelių valandų ar net po savaitės nuo CoAprovel vartojimo pradžios. Negydoma tokia būklė gali sukelti negrįžtamą apakimą. Jei Jums anksčiau buvo pasireiškusi alergija penicilinui ar sulfonamidams, minėto poveikio atsiradimo rizika yra didesnė. Jūs turite nutraukti CoAprovel vartojimą ir ieškoti skubios medicininės pagalbos.

Hidrochlorotiazidas, kurio yra šiame vaiste, gali lemti teigiamą dopingo testo rezultatą.

Vaikams ir paaugliams

CoAprovel draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Kiti vaistai ir CoAprovel

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Diuretikai, įskaitant ir CoAprovel sudėtyje esantį hidrochlorotiazidą, gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Jeigu nėra atidžios gydytojo priežiūros, kartu su CoAprovel negalima vartoti vaistų, kurių sudėtyje yra ličio.

Jūsų gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų dozę ir (arba) imtis kitų atsargumo priemonių:

Jeigu vartojate AKF inhibitorių arba aliskireną (taip pat žiūrėkite informaciją, pateiktą poskyriuose „CoAprovel vartoti negalima“ ir „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus, jeigu vartojate:

- kalio turinčių maisto papildų;
- druskų papildų, kuriuose yra kalio;
- kalį organizme sulaikančių vaistų ar kitokių diuretikų (šlapimą varančių vaistų);
- kai kurių vidurių laisvinamųjų vaistų;
- vaistų nuo podagros;
- gydomojo poveikio vitamino D papildų;
- širdies ritmą reguliuojančių vaistų;
- vaistų nuo diabeto (geriamųjų, tokių kaip repaglinidas, ar insulino);
- karbamazepino (epilepsijai gydyti vartojamo vaisto).

Taip pat svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate kitokių kraujo spaudimą mažinančių vaistų, steroidų, vaistų nuo vėžio, skausmo, artrito, arba kolestimamino bei kolestipolio dervų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti.

CoAprovel vartojimas su maistu ir gėrimais

CoAprovel galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Jei gydydamiesi šiuo vaistu kartu vartojate alkoholio, dėl CoAprovel sudėtyje esančio hidrochlorotiazido poveikio gali sustiprėti galvos svaigimo pojūtis stovint, ypač stojantis iš sėdimos padėties.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Jeigu esate nėščia (manote, kad galbūt esate nėščia), pasakykite gydytojui. Jūsų gydytojas lieps Jums nebevartoti vaisto prieš planuojant pastojimą arba iš karto sužinojus apie nėštumą, ir paskirs kitą vaistą vietoje CoAprovel. CoAprovel yra nerekomenduojamas ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu ir negali būti vartojamas, jei esate daugiau kaip tris mėnesius nėščia, nes tuomet jis gali labai pakenkti Jūsų kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei maitinate krūtimi ar ruošiatės pradėti tai daryti. CoAprovel nerekomenduojamas krūtimi maitinančioms motinoms; jei motina nori maitinti krūtimi, gydytojas gali paskirti kitą vaistą, ypač jei naujagimis gimė prieš laiką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

CoAprovel neturėtų trikdyti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Tačiau, gydant aukšto kraujospūdžio ligą, retkarčiais galimas galvos svaigimas ar nuovargis. Jeigu toks poveikis atsiranda, prieš nusprenddami vairuoti ar valdyti mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

CoAprovel sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

CoAprovel sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti CoAprovel

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Rekomenduojama CoAprovel paros dozė yra 1 tabletė. CoAprovel gydytojas paprastai skiria tada, kai prieš tai vartoti vaistai reikiamai nesumažino Jūsų kraujospūdžio. Gydytojas pasakys, kaip vietoj vartojamų vaistų pradėti gydytis CoAprovel.

Vartojimo metodas

CoAprovel yra **geriamasis vaistas**. Tabletes nurykite užgerdami pakankamu skysčio kiekiu (pvz., stikline vandens). CoAprovel galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Stenkitės paros dozę išgerti kasdien maždaug tuo pačiu metu. Svarbu, kad be gydytojo leidimo nenutrauktumėte CoAprovel vartojimo.

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia po 6 - 8 gydymo savaičių.

Ką daryti pavartojus per didelę CoAprovel dozę?

Jeigu Jūs apsirikę išgersite per daug tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikams CoAprovel vartoti negalima

CoAprovel negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams. Jeigu vaikas išgėrė tablečių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti CoAprovel

Jeigu netyčia praleidote paros dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs, todėl gali prireikti gydytojo priežiūros.

Irbesartano vartojantiems pacientams retais atvejais pasireiškė alerginių odos reakcijų (bėrimas, dilgėlinė) bei lokalus veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau minėtų požymių arba atsirado dusulys, CoAprovel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Toliau nurodyto šalutinio poveikio dažnis apibūdinamas taip:

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10

Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100

Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems CoAprovel, pasireiškė toliau nurodyti šalutiniai reiškiniai.

Dažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- pykinimas, vėmimas,
- sutrikęs šlapinimasis,
- nuovargis,
- galvos svaigimas (įskaitant atsistojus iš gulimos ar sėdimos padėties),
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas padidėjęs raumenų ir širdies veiklą atspindinčio fermento (kreatino kinazės) kiekis bei padidėjęs inkstų veiklą atspindinčios medžiagos (kraujo karbamido azoto, kreatinino) kiekis.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Nedažni šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- viduriavimas,
- sumažėjęs kraujo spaudimas,
- alpuls,
- padažnęję širdies susitraukimai,
- paraudimas,
- patinimas,
- sutrikusi seksualinė funkcija,
- kraujo tyrimuose gali būti nustatomas sumažėjęs kalio ir natrio kiekis kraujyje.

Jei bet kurie iš minėtų šalutinių reiškinių Jus vargina, pasakykite savo gydytojui.

Šalutiniai reiškiniai, apie kuriuos gauta pranešimų po CoAprovel patekimo į rinką

Po to, kai CoAprovel pateko į rinką, pastebėta ir kitų šalutinių reiškinių. Šalutiniai reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: galvos skausmas, spengimas ausyse, kosulys, sutrikęs skonio pojūtis, nevirškinimas, sąnarių ir raumenų skausmas, sutrikusios kepenų ir inkstų funkcijos, padidėjęs kalio kiekis kraujyje bei alerginės reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, dilgėlinė, veido, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklų patinimas. Taip pat gauta nedažnų pranešimų apie pasireiškusią geltą (odos ir (arba) akių pageltimą).

Kaip ir vartojant bet kurį kitą sudėtinį vaistą, gali pasireikšti ir kiekvienai veikliajai medžiagai būdingas šalutinis poveikis.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su irbesartano vartojimu

Be anksčiau minėto šalutinio poveikio, galimas krūtinės skausmas, sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinis šokas), sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (mažakraujystė – simptomai gali būti nuovargis, galvos skausmas, dusulys mankštinantis, svaigulys ir veido pablyškimas), trombocitų (kraujo krešėjimui būtinų kraujo ląstelių) kiekio sumažėjimas ir mažas cukraus kiekis kraujyje. Reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000): žarnyno angioneurozinė edema: tinimas žarnyne, pasireiškiantis tokiais simptomais kaip pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir viduriavimas.

Šalutiniai reiškiniai susiję tik su hidrochlorotiazido vartojimu

Apetito stoka; skrandžio dirginimas; pilvo diegliai; vidurių užkietėjimas; gelta (odos ir (arba) akių obuolių pageltimas); kasos uždegimas, kuriam būdingas stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, dažnai lydimas pykinimo ir vėmimo; sutrikęs miegas; depresija; neryškus matymas; baltųjų kraujo ląstelių stoka, kuri pasireiškia dažnomis infekcijomis ir karščiavimu; sumažėjęs trombocitų (kraujui krešėti būtinų kraujo ląstelių) skaičius; sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė), kuriai būdingas nuovargis, galvos skausmas, dusulys fizinio krūvio metu, galvos svaigimas ir blyškumas; inkstų liga; plaučių sutrikimai, įskaitant plaučių uždegimą ar skysčio sankaupą plaučiuose; padidėjusio odos jautrumo saulei reakcija; kraujagyslių uždegimas; odos liga, kuriai būdingas viso kūno odos lupimasis; odos raudonoji vilkligė, kuriai būdingas ant veido, kaklo ir plaukuotosios galvos odos galintis atsirasti bėrimas; alerginės reakcijos; silpnumas ir raumenų spazmai; sutrikęs širdies ritmas; pakeitus kūno padėtį sumažėjęs kraujospūdis; seilių liaukų patinimas; padidėjęs cukraus kiekis kraujyje; šlapime nustatomas cukrus; padidėjęs kai kurių kraujo riebalų kiekis; padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, dėl ko gali pasireikšti podagra.

Labai reti šalutiniai reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10 000): ūminis kvėpavimo sutrikimas (pasireiškia stipriu dusuliu, karščiavimu, silpnumu ir sumišimu).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): odos ir lūpos vėžys (nemelanominis odos vėžys), susilpnėjęs regėjimas ar akių skausmas dėl padidėjusio akispūdžio (galimi skysčio susikaupimo akies kraujagysliniame dangale (tarp gyslainės ir odenos) arba ūminės uždaros kampo glaukomos požymiai).

Yra žinoma, kad hidrochlorotiazido šalutinis poveikis gali stiprėti didinant jo dozę.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CoAprovel

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CoAprovel sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra irbesartanas ir hidrochlorotiazidas. Kiekvienoje CoAprovel 300 mg/25 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg irbesartano ir 25 mg hidrochlorotiazido.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, silicio dioksidas, magnio stearatas, titano dioksidas, makrogolis 3350, raudonasis, geltonasis ir juodasis geležies oksidai, pregelifikuotas krakmolos, karnaubo vaškas. Žr. 2 skyrių „CoAprovel sudėtyje yra laktozės.“

CoAprovel išvaizda ir kiekis pakuotėje

CoAprovel 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės yra rožinės spalvos, abipus išgaubtos, ovalios, viena pusė paženklinta širdies pavidalo įspaudu, kita - skaitmeniu “2788”.

CoAprovel 300 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės supakuotos į lizdines plokšteles. Vienoje pakuotėje yra 14, 28, 30, 56, 84, 90 ar 98 tabletės. Ligoninėms tiekiamos plėvele dengtos tabletės gali būti supakuotos į 56 x 1 dalomąsias lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly

Prancūzija

Gamintojas

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Prancūzija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel

37100 Tours - Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.