

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletes.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 150 mg irbesartāna (irbesartanum) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazidum).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra tablete satur 26,65 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Dzeltensārta, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2775 otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

Šī fiksētas devas zāļu kombinācija indicēta pieaugušajiem pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar irbesartāna vai hidrohlortiazīda monoterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

CoAprovel jālieto vienu reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Var ieteikt atsevišķas zāļu sastāvdaļas (t.i., irbesartāna un hidrohlortiazīda) devas titrēšanu.

Kad klīniski nepieciešams, var apsvērt tiešu terapijas maiņu no monoterapijas uz fiksētu kombināciju:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar hidrohlortiazīda vai 150 mg irbesartāna monoterapiju;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar 300 mg irbesartāna vai CoAprovel 150 mg/12,5 mg;
- CoAprovel 300 mg/25 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Lielākas par 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas reizi dienā nav ieteicams lietot.

Ja nepieciešams, CoAprovel var lietot kopā ar citu antihipertensīvu līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

## Īpašas pacientu grupas

### *Nieru darbības traucējumi*

Hidrohlortiazīda sastāvdaļas dēļ CoAprovel neiesaka lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min). Šai pacientu grupai priekšroka dodama cilpas diurētiskiem līdzekļiem nevis tiazīdiem. Pacienti ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir  $\geq 30$  ml/min, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

CoAprovel nav indicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacienti ar pavājinātu aknu darbību tiazīdi jālieto piesardzīgi. Pacienti ar viegli vai vidēji smagu pavājinātu aknu darbību CoAprovel deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem CoAprovel deva nav jāpielāgo.

### *Pediātriskā populācija*

CoAprovel nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pierādīts drošums un efektivitāte. Dati nav pieejami.

## Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (hidrohlortiazīds ir sulfonamīda atvasinājums).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalcēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi, aknu ciroze un holestāze.
- CoAprovel vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm kontraindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Hipotensija - Pacienti ar intravaskulāra šķidruma tilpuma samazināšanos: CoAprovel lietošana retos gadījumos izraisīja simptomātisku hipotensiju pacientiem ar hipertensiju bez citiem hipotensijas riska faktoriem. Simptomātiska hipotensija var rasties pacientiem ar intravaskulāra šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanos, ko izraisījusi intensīva diurētisko līdzekļu terapija, samazināta sāls uzņemšana ar uzturu, caureja vai vemšana. Šie stāvokļi jākorrigē pirms CoAprovel terapijas sākšanas.

Nieru artērijās stenoze - Renovaskulāra hipertensija: smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks palielinās, ja pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošās nierēs artērijās stenozi ārstē ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem. Kaut gan par to nav ziņots, lietojot CoAprovel, tomēr iespējama līdzīga ietekme.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija: lietojot CoAprovel pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija, kreatinīna un urīnskābes koncentrāciju serumā. Nav pieredzes par CoAprovel lietošanu pacientiem, kam nesēn pārstādīta niere. CoAprovel nedrīkst

lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var rasties tiazīdu grupas diurētiku izraisīta azotēmija. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kam kreatinīna klīrenss ir  $\geq 30$  ml/min, deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30$  ml/min, bet < 60 ml/min) šī fiksētās devas kombinācija jālieto piesardzīgi.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde: ir pierādījumi, ka vienlaicīga ACE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. ACE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai progresējošu aknu slimību tiazīdi jālieto piesardzīgi, jo nelielas šķidrums un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komu. Nav klīniskas pieredzes par CoAprovel lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildes reakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ CoAprovel lietošana nav ieteicama.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno sistēmu: tiazīda terapija var ietekmēt glikozes toleranci. Tiazīdu terapijas laikā var manifestēties latents cukura diabēts. Irbesartāns var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar cukura diabētu. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem jāapsver atbilstoša glikozes līmeņa kontrole asinīs; var būt nepieciešama insulīna vai pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana, kad tas paredzēts (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tiazīdu grupas diurētiku terapija izraisīja holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos; taču 12,5 mg devai, ko satur CoAprovel, novērota minimāla ietekme vai tās nebija vispār. Atsevišķiem pacientiem, kas saņem tiazīdu terapiju, var rasties hiperurikēmija vai akūta podagra.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi: tāpat kā visiem pacientiem, kas saņem diurētisku terapiju, ik pēc noteikta laika jāveic regulāra seruma elektrolītu līmeņa pārbaude.

Tiazīdi, arī hidrohlortiazīds, var izraisīt šķidrums vai elektrolītu līdzsvara traucējumus (hipokaliēmiju, hiponatrēmiju un hipohlorēmisku alkalozu). Šķidrums vai elektrolītu līdzsvara traucējumu brīdinājuma pazīmes ir sausa mute, slāpes, nespēks, letarģija, miegainība, nemiers, sāpes vai krampji muskuļos, muskuļu vājums, hipotensija, oligūrija, tahikardija un kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša vai vemšana.

Lai gan terapijas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem var attīstīties hipokaliēmija, vienlaicīga terapija ar irbesartānu var mazināt diurētiku radītu hipokaliēmiju. Tās risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pastiprinātu diurēzi, pacientiem, kas perorāli nepietiekami lieto elektrolītus, un pacientiem ar vienlaikus kortikosteroīdu vai AKTH terapiju. No otras puses, CoAprovel sastāvdaļas irbesartāna dēļ var rasties hiperkaliēmija, īpaši nieru darbības traucējumu un/vai sirds mazspējas un cukura diabēta gadījumā. Pacientiem ar risku ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā. Kālijsaudzējošas diurētikas, kālija līdzekļi vai kāliju saturoši sāls aizstājēji vienlaikus ar CoAprovel jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav novērots, ka irbesartāns mazinātu vai novērstu diurētiku izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīda deficīts parasti ir vieglas pakāpes un tam nav nepieciešama ārstēšana.

Tiazīdi var mazināt kalcija izdalīšanos ar urīnu un izraisīt intermitējošu un vieglu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Nozīmīga hiperkalcēmija var liecināt par slēptu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu funkcionālo testu veikšanas tiazīdu lietošana jāpārtrauc.

Pierādīts, ka tiazīdi pastiprina magnija izdalīšanos ar urīnu, kas var izraisīt hipomagnēmiju.

Hipoglikēmija: CoAprovel var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar diabētu. Ja pacienti tiek ārstēti ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem, jāapsver adekvāta glikozes līmeņa asinīs kontrole; atbilstošu indikāciju gadījumā var būt nepieciešama insulīna vai pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Litījs: nav ieteicams lietot litiju kombinācijā ar CoAprovel (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antidopinga tests: hidrohlorortiazīds, kas ir šo zāļu sastāvā, var radīt pozitīvu antidopinga testa analītisko rezultātu.

Vispārēji traucējumi: pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir galvenokārt atkarīgi no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu, var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, vai retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlorortiazīdu pacientiem var rasties neatkarīgi no tā, vai anamnēzē ir alerģija vai bronhiālā astma, bet vairāk iespējamas tiem, kam ir šāda anamnēze.

Lietojoš tiazīdu diurētikas, novērota sistēmiskās sarkanās vilkēdes aktivizēšanās vai paasinājums.

Ir ziņots par fotosensitivitātes reakcijām saistībā ar tiazīdu diurētikām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja terapijas laikā parādās fotosensitivitātes reakcijas, terapiju ieteicams pārtraukt. Ja ārstēšanu ar diurētiku ir nepieciešams atsākt, ieteicams aizsargāt saulei vai mākslīgiem UV stariem pakļautās ķermeņa daļas.

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāztītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Dzīslenes izsvīdums, akūta miopija un akūta sekundāra slēgta kakta glaukoma: sulfanilamīdi vai to atvasinājumi var izraisīt idiosinkrātisku reakciju, kas savukārt var izraisīt dzīslenes izsvīdumu ar redzes lauka defektu, pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukomu. Lai gan hidrohlorortiazīds ir sulfanilamīdu grupas viela, līdz šim tā lietošanas laikā akūta slēgta kakta glaukoma ir aprakstīta tikai retos gadījumos. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Akūta slēgta kakta glaukoma, kas netiek ārstēta, var izraisīt paliekošu redzes zudumu. Pirmais terapeitiskais pasākums ir pēc iespējas drīzāka preparāta lietošanas pārtraukšana. Ja joprojām nav iespējams kontrolēt intraokulāro spiedienu, var būt jāapsver tūlītējas konservatīvas vai ķirurģiskas ārstēšanas nepieciešamība. Akūtas slēgta kakta glaukomas attīstības riska faktori var būt sulfanilamīdu vai penicilīnu izraisīta alerģija anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Palīgvielas

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletes satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai.

Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējamais nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacientiem, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

## Akūta respiratorā toksicitāte

Ļoti retos gadījumos pēc hidrohlortiazīda lietošanas ziņots par akūtu respiratoro toksicitāti, tostarp akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS). Plaušu tūska parasti attīstās dažu minūšu līdz stundu laikā pēc hidrohlortiazīda lietošanas. Simptomu rašanās brīdī ir aizdusa, drudzis, plaušu bojājums un hipotensija. Ja ir aizdomas par ARDS diagnozi, CoAprovel lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot pacienti, kuriem iepriekš ir bijis ARDS pēc hidrohlortiazīda lietošanas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Citi antihipertensīvie līdzekļi: vienlaikus lietoti citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt CoAprovel antihipertensīvo darbību. Irbesartāns un hidrohlortiazīds (līdz 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas) ir droši lietoti kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, arī kalcija kanālu blokatoriem un beta adrenoblokatoriem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt šķidruma deficītu un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar irbesartānu ar vai bez tiazīda grupas diurētiskām, ja vien šķidruma deficīts nav iepriekš koriģēts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aliskirēnu saturošas zāles vai AKE inhibitori: klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Litiji: lietojot vienlaikus litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti. Papildus tam, tiazīdi mazina litija nieru klīrensu, tādēļ CoAprovel varētu palielināt litija toksicitātes risku. Līdz ar to litija un CoAprovel kombināciju nav ieteicams lietot (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Zāles, kas ietekmē kālija līmeni: hidrohlortiazīda kāliju izvadošā ietekme mazinās, pateicoties irbesartāna kālijsaudzējošai darbībai. Tomēr gaidāms, ka šo hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā pastiprinās citas zāles, kas izraisa kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citas kālijurētiskas diurētikas, caurejas līdzekļi, amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīna nātrija sāls). No

otras puses, ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, vienlaikus lietošana ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija līdzekļiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīna nātrija sāļi), var paaugstināt kālija līmeni serumā. Riska grupas pacientiem nepieciešams atbilstoši monitorēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā: lietojot CoAprovel kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā (piemēram, sirds glikozīdiem, antiaritmiskiem līdzekļiem), ieteicams periodiski kontrolēt kālija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna-II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, arī angiotensīna-II antagonistu lietošana vienlaikus ar NSPL var sekmēt nieru mazspējas risku, tostarp varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija līmeņa serumā paaugstināšanos, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru darbību. Šāda kombinācija jālieto piesardzīgi, sevišķi vecāka gadagājuma pacientiem. Jānodrošina adekvāta hidratācija un jādomā par nieru funkcijas kontroli, terapiju uzsākot un tās laikā.

Repaglinīds: irbesartāns var inhibēt OATP1B1. Klīniskā pētījumā novēroja, ka irbesartāns, lietots 1 stundu pirms repaglinīda (OATP1B1 substrāta), palielināja repaglinīda  $C_{max}$  un AUC attiecīgi 1,8 reizes un 1,3 reizes. Citā pētījumā, abas zāles lietojot vienlaicīgi, nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota. Līdz ar to var būt nepieciešams pielāgot pret diabēta terapijas, piemēram, repaglinīda, devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību: klīniskos pētījumos hidrohlortiazīds neietekmēja irbesartāna farmakokinētiku. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgu farmakokinētisku vai farmakodinamisku mijiedarbību, ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktoru, piemēram rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās, ja to vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

Papildus informācija par hidrohlortiazīda mijiedarbību: lietojot vienlaikus, ar tiazīdu grupas diurētiskām var mijiedarboties turpmāk norādītās zāles:

*Alkohols:* var pastiprināties ortostatiska hipotensija.

*Pret diabēta līdzekļi (perorālie līdzekļi un insulīns):* var būt jāpielāgo pret diabēta līdzekļu devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Kolestiramīns un kolestipola sveķi:* hidrohlortiazīda uzsūkšanās var tikt kavēta anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē. CoAprovel jālieto vismaz vienu stundu pirms vai četras stundas pēc šo zāļu lietošanas.

*Kortikosteroīdi, AKTH:* var pastiprināties elektrolītu deficīts, īpaši hipokaliēmija.

*Sirds glikozīdi:* tiazīdu izraisīta hipokaliēmija vai hipomagnēmija veicina sirds glikozīdu izraisītas sirds aritmijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi:* nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana dažiem pacientiem var mazināt tiazīdu grupas diurētiku diurētisko, nātrijurētisko un antihipertensīvo iedarbību.

*Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenālīns):* asinsspiedienu paaugstinošu amīnu ietekme var mazināties, taču ne tik lielā mērā, lai izslēgtu to lietošanu.

*Nedepolarizējoši skeleta muskuļu relaksanti (piemēram, tubokurarīns):* hidrohlortiazīds var pastiprināt nedepolarizējošu skeleta muskulatūras relaksantu darbību.

*Zāles pret podagru:* var būt jāpielāgo pretpodagras zāļu devas, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Vienlaikus lietošana ar tiazīdu grupas diurētiskām var palielināt paaugstinātas jutības reakciju biežumu pret allopurinolu.

*Kalcija sāļi:* tiazīdu grupas diurētiskas, mazinot kalcija izdalīšanos, var palielināt tā līmeni serumā. Ja nepieciešams ordinēt kalcija preparātus vai kalciju saudzējošas zāles (piemēram, D vitamīna terapiju), jākontrolē kalcija līmenis serumā un atbilstoši jāpielāgo kalcija deva.

*Karbamazepīns:* vienlaicīga karbamazepīna un hidrohlortiazīda lietošana saistīta ar simptomātiskas hiponatriēmijas risku. Lietojot šo kombināciju, jākontrolē elektrolītu līmenis. Ja iespējams, jālieto citas grupas diurētiskie līdzekļi.

*Citas mijiedarbības:* tiazīdi var pastiprināt beta blokatoru un diazoksīda hiperglikēmisko iedarbību. Antiholīnērgiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, beperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētiku bioloģisko pieejamību, pazeminot kuņģa un zarnu trakta motilitāti un kuņģa iztukšošanās ātrumu. Tiazīdi var palielināt amantadīna izraisītu blakusparādību risku. Tiazīdi var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izdalīšanos caur nierēm un pastiprināt to nomācošo ietekmi uz kaulu smadzenēm.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

##### *Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)*

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārārstītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

##### *Hidrohlortiazīds*

Pieredze par hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā, īpaši pirmajā trimestrī, ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami. Hidrohlortiazīds šķērso placentas barjeru. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrajā un trešajā trimestrī var ietekmēt augļa-placentāro asinsriti un izraisīt nelabvēlīgu iedarbību auglim un jaundzimušajam, piemēram, dzelti, elektrolītu līdzsvara traucējumus un trombocitopēniju.



Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot grūtnieču tūskas, grūtnieču hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, jo pastāv plazmas tilpuma samazināšanās un placentas hipoperfūzijas risks un netiek labvēlīgi ietekmēta slimības gaita.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot esenciālās hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņēmums ir reti gadījumi, kad nav iespējama cita terapija.

Tā kā CoAprovel satur hidrohlortiazīdu, to neiesaka lietot pirmā grūtniecības trimestra laikā. Jāpāriet uz piemērotu alternatīvu ārstēšanu pirms plānotās grūtniecības.

### Barošana ar krūti

#### *Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)*

Tā kā informācija par CoAprovel lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, CoAprovel lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispārāzītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaini.

Nav zināms, vai irbesartāns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati par žurkām liecina, ka irbesartāns vai tā metabolīti izdalās pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

#### *Hidrohlortiazīds*

Hidrohlortiazīds nelielos daudzumos izdalās cilvēka pienā. Lielu tiazīdu devu lietošana, kas izraisa intensīvu diurēzi, var samazināt piena veidošanos. CoAprovel lietošana zīdīšanas perioda laikā nav ieteicama. Ja CoAprovel lieto zīdīšanas perioda laikā, jālieto pēc iespējas mazākas devas.

### Fertilitāte

Irbesartānam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti ārstētām žurkām un viņu pēcnācējiem līdz devām, kuru lietošana radīja pirmās toksicitātes pazīmes vecākiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pamatojoties uz farmakodinamiskajām īpašībām, maz ticams, ka CoAprovel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt hipertensijas ārstēšanas laikā var rasties reibonis vai nogurums.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācija

No 898 pacientiem ar hipertensiju, kuri placebo kontrolētos klīniskos pētījumos saņēma dažādas irbesartāna/hidrohlortiazīda devas (robežās no 37,5 mg/6,25 mg līdz 300 mg/25 mg), 29,5% pacientu novēroja blakusparādības. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija reibonis (5,6%), nespēks (4,9%), slikta dūša/vemšana (1,8%) un urinēšanas traucējumi (1,4%). Turklāt klīniskos pētījumos bieži novēroja arī urīnvielas slāpekļa pieaugumu asinīs (BUN) (2,3%), kreatinīna kināzes (1,7%) un kreatinīna (1,1%) palielināšanās asinīs.

1. tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas novērotas spontānos ziņojumos un placebo kontrolētos pētījumos.

Tālāk minēto blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas:

ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**1. tabula:** Blakusparādības placebo kontrolētos pētījumos un spontānos ziņojumos

<i>Izmeklējumi:</i>	Bieži:	urīnvielas slāpekļa pieaugums asinīs, kreatinīna un kreatinīna kināzes palielināšanās asinīs
	Retāk:	samazinās kālija un nātrija līmenis serumā
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Retāk:	sinkope, hipotensija, tahikardija, tūska
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	reibonis
	Retāk:	ortostatiskais reibonis
	Nav zināmi:	galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Nav zināmi:	tinnīts
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Nav zināmi:	klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Bieži:	slikta dūša/vemšana
	Retāk:	caureja
	Nav zināmi:	dispepsija, disgeizija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Bieži	urinēšanas traucējumi
	Nav zināmi:	nieru funkciju pasliktināšanās, ieskaitot atsevišķus nieru mazspējas gadījumus riska pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Retāk:	pietūkušas ekstremitātes
	Nav zināmi:	artralģija, mialģija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	Hiperkaliēmija, hipoglikēmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	Pietvīkums
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Bieži:	Nespēks
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	paaugstinātas jutības reakciju gadījumi kā angioedēma, izsitumi, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	dzelte
	Nav zināmi:	hepatīts, patoloģiska aknu darbība
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	Retāk:	seksuālā disfunkcija, libido izmaiņas

Papildus informācija par atsevišķām zāļu sastāvdaļām: papildus nevēlamām blakusparādībām, kas uzskaitītas iepriekš kombinētam preparātam, CoAprovel iespējamas arī blakusparādības, kas iepriekš novērotas atsevišķi kādai no aktīvajām vielām. 2. un 3. tabula izklāsta blakusparādības, kas ziņotas par atsevišķiem CoAprovel komponentiem.

**2. tabula:** Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot **irbesartānu** monoterapijā.

<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anēmija, trombocitopēnija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Retāk:	sāpes krūtīs
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktisko šoku
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hipoglikēmija

**3. tabula:** Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot **hidrohlortiazīdu** monoterapijā.

<i>Izmeklējumi:</i>	Nav zināmi:	elektrolītu līdzsvara traucējumi (ieskaitot hipokaliēmiju un hiponatriēmiju, skatīt 4.4. apakšpunktu), hiperurikēmija, glikozūrija, hiperglikēmija, holesterīna un triglicerīdu pieaugums
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	sirds aritmijas
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	aplastiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija/agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	vertigo, parestēzija, neskaidra sajūta galvā, nemiers
<i>Acu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	pārejoša neskaidra redze, ksantopsija, akūta miopija un sekundāra akūta slēgta kakta glaukoma, dzīslenes izsvīdums
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Ļoti reti Nav zināmi:	akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS) (skatīt 4.4. apakšpunktu) respiratorais distress (ieskaitot pneimonītu un plaušu tūsku)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Nav zināmi:	pankreatīts, anoreksija, caureja, aizcietējums, kuņģa kairinājums, sialadenīts, apetītes zudums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	intersticiāls nefrīts, nieru disfunkcija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, toksiskā epidermālā nekrolīze, nekrotizējošais angīts (vaskulīts, ādas vaskulīts), sarkanai vilkēdei līdzīgas reakcijas uz ādas, sarkanās vilkēdes ādas formas paasinājums, fotosensitivitātes reakcijas, izsitumi, nātrene
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	Nav zināmi:	vājums, muskuļu spazmas
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	posturāla hipotensija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Nav zināmi:	Drudzis
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	dzelte (intrahepatiskā holestatiskā dzelte)
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	Nav zināmi:	depresija, miega traucējumi
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>	Nav zināmi:	nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma)

Nemelanomas ādas vēzis: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas atkarīgie hidrohlortiazīda blakusefekti (īpaši elektrolītu līdzsvara traucējumi) var pieaugt, palielinot hidrohlortiazīda devu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Nav pieejama specifiska informācija par CoAprovel pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ārstēšanas metodes atkarīgas no laika kopš zāļu lietošanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna koncentrācija serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī, ātri nodrošinot sāļu un šķidruma aizstājterapiju.

Raksturīgākās irbesartāna pārdozēšanas izpausmes ir hipotensija un tahikardija; var rasties arī bradikardija.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmiju, hipohlorēmiju un hiponatriēmiju) un dehidratāciju, ko izraisa pārmērīga diurēze. Biežākās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmija var izraisīt muskuļu spazmas un/vai pastiprināt sirds aritmijas, ko izraisa vienlaikus sirds glikozīdu vai atsevišķu antiaritmisko līdzekļu lietošana.

Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Nav noskaidrots, cik lielā mērā ar hemodialīzi tiek izvadīts hidrohlortiazīds.

## 5 FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna-II antagonisti, kombinācijas  
ATĶ kods: C09DA04.

#### Darbības mehānisms

CoAprovel ir angiotensīna-II receptoru antagonista irbesartāna un tiazīdu grupas diurētika hidrohlortiazīda kombinēts preparāts. Šo sastāvdaļu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīva darbība, kas mazina asinsspiedienu lielākā mērā nekā katra aktīvā viela atsevišķi.

Irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT1 apakštipa) antagonists. Domājams, ka tas bloķē visas AT1 receptoru mediētas angiotensīna-II ietekmes, neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT1) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās pacientiem bez elektrolītu līdzsvara traucējumu riska, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Irbesartāns neinhibē AKE (kinināzi-II)-enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem. Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētisks līdzeklis. Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu antihipertensīvās darbības mehānisms pilnībā nav zināms. Tiazīdi ietekmē elektrolītu atpakaļuzsūkšanās mehānismus nieru kanāliņos, tieši palielinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā daudzumā. Hidrohlortiazīda diurētiskās darbības ietekmē mazinās plazmas tilpums, palielinās plazmas renīna aktivitāte, palielinās aldosterona sekrēcija, kas izraisa palielinātu kālija un bikarbonātu izdalīšanos ar urīnu un kālija koncentrācijas mazināšanos serumā. Jādomā, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas blokādes dēļ lietošana kopā ar irbesartānu novērš šo diurētiku izraisīto kālija zudumu. Lietojot hidrohlortiazīdu, diurēze tiek izraisīta 2 stundu laikā, maksimālais darbības efekts rodas pēc apmēram 4 stundām un darbība ilgst aptuveni 6-12 stundas.

Hidrohlortiazīda un irbesartāna kombinācija, lietojot terapeitiskās devas robežās, rada no devas atkarīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos. Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami uzlabot tikai ar 300 mg irbesartāna, 12,5 mg hidrohlortiazīda devas pievienošana 300 mg irbesartānam reizi dienā izraisīja turpmāku, ar placebo salīdzinātu diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par

6,1 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohloriazīda kombinācijas lietošana izraisīja kopumā no placebo atšķirīgu sistoliskā/diastoliskā spiediena pazemināšanos par maksimāli 13,6/11,5 mmHg.

Ierobežoti klīniskie dati (7 no 22 pacientiem) liek domāt, ka pacienti, kuriem 300 mg/12,5 mg kombinācija nav pietiekami efektīva, var iegūt labu efektu saņemot 300 mg/25 mg. Tādiem pacientiem novēroja asinsspiediena pazeminošā efekta palielinājumu gan sistoliskajam asinsspiedienam (*SBP*), gan diastoliskajam asinsspiedienam (*DBP*) (attiecīgi 13,3 un 8,3 mm Hg).

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes hipertensiju 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohloriazīda lietošana reizi dienā izraisīja ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos vidēji par 12,9/6,9 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). Maksimālā iedarbība tika sasniegta pēc 3-6 stundām. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohloriazīda lietošana reizi dienā radīja ilgstošu asinsspiediena pazemināšanos 24 stundu laikā ar vidēju, no placebo atšķirīgu (24 stundu laikā) sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 15,8/10,0 mmHg. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, CoAprovel 150 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālai koncentrācijai bija 100%. Ārsta vizīšu laikā ar manšeti mērītā CoAprovel 150 mg/12,5 mg un CoAprovel 300 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālai bija attiecīgi 68% un 76%. Šai ietekmei 24 stundu laikā netika novērota pārmērīga asinsspiediena pazemināšana maksimālās koncentrācijas gadījumā un tā atbilst drošai un efektīvai asinsspiediena pazemināšanai, lietojot zāles reizi dienā.

Pacientiem, kam asinsspiedienu neizdevās kontrolēt ar tikai 25 mg hidrohloriazīda, irbesartāna pievienošana radīja papildus, ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos vidēji par 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartāna un hidrohloriazīda kombinācijas asinsspiedienu mazinošā ietekme parādās pēc pirmās devas un saglabājas 1-2 nedēļas, maksimālā iedarbība rodas pēc 6-8 nedēļām. Pētījumos ar ilgstošu novērošanas periodu, irbesartāna/hidrohloriazīda iedarbība saglabājās vienu gadu ilgi. Lai gan nav veikti specifiski pētījumi ar CoAprovel, atsitiens fenomens (saistībā ar hipertensiju) nav novērots nedz ar irbesartānu, nedz ar hidrohloriazīdu.

Nav pētīta irbesartāna un hidrohloriazīda kombinācijas ietekme uz saslimstību un mirstību. Epidemioloģiskos pētījumos pierādīts, ka ilgstoša terapija ar hidrohloriazīdu mazina kardiovaskulāras saslimstības un mirstības risku.

Atbildes reakciju pret CoAprovel neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citus renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošus medicīniskos produktus, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildes reakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohloriazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildes reakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā citu rasu pacientiem.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

CoAprovel kā sākumterapijas efektivitāte un drošums smagas pakāpes hipertensijas gadījumā (pēc definīcijas (DASS) diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī  $\geq 110$  mmHg) tika novērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultklā, aktīvās vielas-kontrolētā, 8 nedēļu, paralēlu grupu pētījumā. Kopumā 697 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 ārstēšanai vai nu ar irbesartānu/hidrohloriazīdu 150 mg/12,5 mg, vai ar irbesartānu 150 mg, un sistemātiski paātrināti titrējot (pirms atbildes reakcijas noteikšanas uz zemākajām devām) pēc vienas nedēļas attiecīgi uz irbesartānu/hidrohloriazīdu 300 mg/25 mg vai irbesartānu 300 mg.

Pētījumā piedalījās 58% vīrieši. Pacientu vidējais vecums bija 52,5 gadi, 13% bija  $\geq 65$  gadus veci un tikai 2% bija  $\geq 75$  gadus veci. Divpadsmit procentiem (12%) pacientu bija diabēts, 34% pacientu bija hiperlipidēmija un visbiežāk sastopamais kardiovaskulārais stāvoklis bija stabila stenokardija, ko novēroja 3,5% pacientu.

Šī pētījuma primārais mērķis bija salīdzināt ārstēšanas 5. nedēļā to pacientu īpatsvaru, kuru diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī bija kontrolēts (diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī < 90 mmHg). Četrdesmit septiņiem procentiem (47,2%) pacientu ar zāļu kombināciju panāca diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanos < 90 mmHg, salīdzinājumā ar 33,2% pacientu ar irbesartānu ( $p = 0,005$ ). Vidējais sākuma asinsspiediens bija aptuveni 172/113 mmHg katrā ārstēšanas grupā un sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanās piecās nedēļās bija par 30,8/24,0 mmHg un 21,1/19,3 mmHg attiecīgi irbesartāna/hidrohlortiazīda un irbesartāna grupās ( $p < 0,0001$ ).

Blakusparādību veids un biežums pacientiem, kurus ārstēja ar zāļu kombināciju bija līdzīgs kā blakusparādību profils pacientiem ar monoterapiju. 8 nedēļu ārstēšanas laikā netika ziņots par sinkopes gadījumiem vienā vai otrā ārstēšanas grupā. Tika ziņots par tādiem nevēlamiem notikumiem kā hipotensija 0,6% un 0% pacientu un reibonis 2,8% un 3,1% pacientu, attiecīgi kombinēto zāļu un monoterapijas grupās.

### Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejausīnātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem. ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

*Nemelanomas ādas vēzis*: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva  $\geq 50\,000$  mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR – odds ratio*) 1,29 (95 % TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95 % TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un

hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontroles gadījumiem, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95 % TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu (~25 000 mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas (~100 000 mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaikus hidrohlortiazīda un irbesartāna lietošana neietekmēja abu šo zāļu farmakokinētiku.

### Uzsūkšanās

Irbesartāns un hidrohlortiazīds ir perorāli aktīvi līdzekļi un to darbībai nav nepieciešama bioloģiska pārveidošana. Pēc perorālas CoAprovel lietošanas irbesartāna un hidrohlortiazīda absolūtā bioloģiskā pieejamība ir attiecīgi aptuveni 60-80% un 50-80%. Uzturs neietekmē CoAprovel bioloģisko pieejamību. Maksimālā koncentrācija plazmā irbesartānam rodas 1,5-2 stundas pēc perorālas lietošanas un hidrohlortiazīdam pēc 1-2,5 stundām.

### Izkliede

Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 96% irbesartāna, niecīga daļa saistās ar asins šūnām. Irbesartāna izkļiedes tilpums ir 53-93 litri. Ar plazmas olbaltumvielām saistās 68% hidrohlortiazīda, un tā šķīstamais izkļiedes tilpums ir 0,83-1,14 l/kg.

### Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika. Lietojot par 600 mg lielāku devu, novēro mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; šīs atradnes mehānisms nav zināms. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 stundas. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā novērota neliela irbesartāna uzkrāšanās plazmā (< 20%). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperioda un uzkrāšanās atšķirības nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un  $C_{max}$  bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem ( $\geq 65$  g.v.) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais pusperiods būtiski nemainījās. Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo. Hidrohlortiazīdam novērotais vidējais eliminācijas pusperiods bija 5-15 stundu robežās.

### Biotransformācija

Pēc perorālas vai intravenozas  $^{14}C$  irbesartāna ievades 80-85% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas saistīta ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās konjugācijas ar glikuronīdu un oksidēšanās ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms *CYP2C9*; izoenzīmam *CYP3A4* ir niecīga nozīme.

### Eliminācija

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai intravenozas  $^{14}C$  irbesartāna lietošanas aptuveni 20% radioaktīvās vielas konstatēta urīnā un atlikusi daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā. Hidrohlortiazīds nemetabolizējas, bet strauji tiek izvadīts caur nierēm. 24 stundu laikā nemainītā veidā izdalās vismaz 61% no perorāli lietotas devas. Hidrohlortiazīds šķērso placentāro barjeru, bet ne hematoencefālisko barjeru, tas izdalās mātes pienā.

## Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Pacientiem ar kreatinīna klirensu < 20 ml/min novērota hidrohlortiazīda eliminācijas pusperioda palielināšanās līdz 21 stundai.

## Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pētījumi nav veikti.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Irbesartāns/hidrohlortiazīds

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas iespējamā toksiskā ietekme pēc perorālas lietošanas tika vērtēta žurkām un makaka sugas pērtiķiem līdz 6 mēnešus ilgus pētījumos. Lietojot devas, kas atbilst terapeitiskām devām cilvēkam, toksiskas izpausmes netika novērotas.

Žurkām un makaka sugas pērtiķiem, kas saņēma irbesartāna/hidrohlortiazīda kombināciju ar 10/10 un 90/90 mg/kg devu dienā, tika novērotas turpmāk norādītās pārmaiņas, ko novēroja arī atsevišķi kādai no zālēm un/vai kas radās sekundāri pēc asinsspiediena pazemināšanas (netika novērota nozīmīga toksiska mijiedarbība):

- pārmaiņas nierēs, kam raksturīga neliela urīnvielas un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā un jukstaklomerulārā aparāta hiperplāzija/hipertrofija, kas ir tiešas sekas irbesartāna mijiedarbībai ar renīna-angiotensīna sistēmu;
- neliela eritrocītu raksturlielumu (eritrocītu skaita, hemoglobīna un hematokrīta) mazināšanās;
- 6 mēnešus ilgā toksicitātes pētījumā, lietojot 90 mg/kg irbesartāna dienā, 90 mg/kg hidrohlortiazīda dienā un 10/10 mg/kg irbesartāna/hidrohlortiazīda dienā, dažām žurkām novēroja kuņģa gļotādas krāsas maiņu, čūlas un fokālu nekrozi. Šie bojājumi netika novēroti makaka sugas pērtiķiem;
- hidrohlortiazīda izraisīta kālija līmeņa pazemināšanās serumā, kas daļēji tika novērsta, lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar irbesartānu.

Lielākā daļa iepriekš minēto blakusparādību rodas irbesartāna farmakoloģiskās darbības dēļ (angiotensīna-II inducētas kavētas renīna izdalīšanās bloķēšana un renīnu producējošo šūnu stimulācija) un tās novēro arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Šīm atradnēm nav lielas nozīmes, lietojot irbesartāna/hidrohlortiazīda terapeitiskās devas cilvēkam.

Nav novērota teratogēniska ietekme žurkām, lietojot irbesartāna un hidrohlortiazīda kombināciju ar devām, kas radīja toksisku ietekmi uz mātiņas organismu. Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz auglību nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem, jo nav novērota nevēlama ietekme uz auglību dzīvniekiem vai cilvēkam, lietojot irbesartānu vai hidrohlortiazīdu monoterapijā. Tomēr cits angiotensīna-II antagonists, ko lietoja monoterapijā pētījumos ar dzīvniekiem, ietekmēja auglības raksturlielumus. Šīs atradnes tika novērotas arī ar mazākām šā angiotensīna-II antagonista devām, lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu.

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijai nav pierādīta mutagēniska vai klastogēniska ietekme. Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas kancerogēniskā ietekme nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem.

#### Irbesartāns

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Neklīniskos drošuma pētījumos lielas irbesartāna devas ( $\geq 250$  mg/kg dienā žurkām un  $\geq 100$  mg/kg dienā makaka sugas pērtiķiem) mazināja sarkano asinsšūnu raksturlielumus (eritrocītu skaitu, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas ( $\geq 500$  mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un



makaka sugas pērtiķiem izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna koncentrāciju plazmā), ko uzskata par zāļu hipotensīvās iedarbības sekundāru ietekmi, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām  $\geq 90$  mg/kg preparāta dienā un makaka sugas pērtiķiem  $\geq 10$  mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku mātītēm un tēviņiem netika novērota ietekme uz fertilitāti un vairošanās spējām, pat lietojot perorālas irbesartāna devas, kas radīja zināmu toksicitāti vecākiem (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tai skaitā nāvi, lietojot vislielāko devu. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeņu, implantēto embriju vai dzīvi dzimušo augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju dzīvildzi, attīstību vai vairošanās spējas. Pētījumos ar dzīvniekiem radioiezīmēts irbesartāns konstatēts žurku un trušu augļos. Irbesartāns izdalās pienā žurkām laktācijas periodā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blādiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītēm, lietojot stipri toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

### Hidrohlortiazīds

Dažos eksperimentālos modeļos iegūti neviennozīmīgi pierādījumi par genotoksisku vai kancerogēnu ietekmi.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mikrokristāliska celuloze  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Laktozes monohidrāts  
Magnija stearāts  
Koloidāls hidratēts silīcija dioksīds  
Preželatinizēta kukurūzas ciete  
Dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Kastīte ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.  
Kastīte ar 28 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.  
Kastīte ar 98 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.  
Kastīte ar 56 x 1 tabletēm; PVH/PVDH/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 15. oktobris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 15. oktobris

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletes.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 300 mg irbesartāna (irbesartanum) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazidum).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra tablete satur 65,8 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Dzeltensārta, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2776 otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

Šī fiksētas devas zāļu kombinācija indicēta pieaugušajiem pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar irbesartāna vai hidrohlortiazīda monoterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

CoAprovel jālieto vienu reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Var ieteikt atsevišķas zāļu sastāvdaļas (t.i., irbesartāna un hidrohlortiazīda) devas titrēšanu.

Kad klīniski nepieciešams, var apsvērt tiešu terapijas maiņu no monoterapijas uz fiksētu kombināciju:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar hidrohlortiazīda vai 150 mg irbesartāna monoterapiju;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar 300 mg irbesartāna vai CoAprovel 150 mg/12,5 mg;
- CoAprovel 300 mg/25 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Lielākas par 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas reizi dienā nav ieteicams lietot.

Ja nepieciešams, CoAprovel var lietot kopā ar citu antihipertensīvu līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

## Īpašas pacientu grupas

### *Nieru darbības traucējumi*

Hidrohlortiazīda sastāvdaļas dēļ CoAprovel neiesaka lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min). Šai pacientu grupai priekšroka dodama cilpas diurētiskiem līdzekļiem nevis tiazīdiem. Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir  $\geq 30$  ml/min, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

CoAprovel nav indicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību tiazīdi jālieto piesardzīgi. Pacientiem ar viegli vai vidēji smagu pavājinātu aknu darbību CoAprovel deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem CoAprovel deva nav jāpielāgo.

### *Pediātriskā populācija*

CoAprovel nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pierādīts drošums un efektivitāte. Dati nav pieejami.

## Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (hidrohlortiazīds ir sulfonamīda atvasinājums).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalcēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi, aknu ciroze un holestāze.
- CoAprovel vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm kontraindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Hipotensija – Pacienti ar intravaskulāra šķidruma tilpuma samazināšanos: CoAprovel lietošana retos gadījumos izraisīja simptomātisku hipotensiju pacientiem ar hipertensiju bez citiem hipotensijas riska faktoriem. Simptomātiska hipotensija var rasties pacientiem ar intravaskulāra šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanos, ko izraisījusi intensīva diurētisko līdzekļu terapija, samazināta sāls uzņemšana ar uzturu, caureja vai vemšana. Šie stāvokļi jākorrigē pirms CoAprovel terapijas sākšanas.

Nieru artērijās stenoze – Renovaskulāra hipertensija: smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks palielinās, ja pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošās nieres artērijās stenozi ārstē ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem. Kaut gan par to nav ziņots, lietojot CoAprovel, tomēr iespējama līdzīga ietekme.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija: lietojot CoAprovel pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija, kreatinīna un urīnskābes koncentrāciju serumā. Nav pieredzes par CoAprovel lietošanu pacientiem, kam nesēn pārstādīta niere. CoAprovel nedrīkst

lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var rasties tiazīdu grupas diurētiku izraisīta azotēmija. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kam kreatinīna klīrenss ir  $\geq 30$  ml/min, deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30$  ml/min, bet < 60 ml/min) šī fiksētās devas kombinācija jālieto piesardzīgi.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde: ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai progresējošu aknu slimību tiazīdi jālieto piesardzīgi, jo nelielas šķidrums un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komu. Nav klīniskas pieredzes par CoAprovel lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildes reakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ CoAprovel lietošana nav ieteicama.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno sistēmu: tiazīda terapija var ietekmēt glikozes toleranci. Tiazīdu terapijas laikā var manifestēties latents cukura diabēts. Irbesartāns var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar cukura diabētu. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem jāapsver atbilstoša glikozes līmeņa kontrole asinīs; var būt nepieciešama insulīna vai pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana, kad tas paredzēts (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tiazīdu grupas diurētiku terapija izraisīja holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos; taču 12,5 mg devai, ko satur CoAprovel, novērota minimāla ietekme vai tās nebija vispār.

Atsevišķiem pacientiem, kas saņem tiazīdu terapiju, var rasties hiperurikēmija vai akūta podagra.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi: tāpat kā visiem pacientiem, kas saņem diurētisku terapiju, ik pēc noteikta laika jāveic regulāra seruma elektrolītu līmeņa pārbaude.

Tiazīdi, arī hidrohlortiazīds, var izraisīt šķidrums vai elektrolītu līdzsvara traucējumus (hipokaliēmiju, hiponatrēmiju un hipohlorēmisku alkalozu). Šķidrums vai elektrolītu līdzsvara traucējumu brīdinājuma pazīmes ir sausa mute, slāpes, nespēks, letarģija, miegainība, nemiers, sāpes vai krampji muskuļos, muskuļu vājums, hipotensija, oligūrija, tahikardija un kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša vai vemšana.

Lai gan terapijas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem var attīstīties hipokaliēmija, vienlaicīga terapija ar irbesartānu var mazināt diurētiku radītu hipokaliēmiju. Tās risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pastiprinātu diurēzi, pacientiem, kas perorāli nepietiekami lieto elektrolītus, un pacientiem ar vienlaikus kortikosteroīdu vai AKTH terapiju. No otras puses, CoAprovel sastāvdaļas irbesartāna dēļ var rasties hiperkaliēmija, īpaši nieru darbības traucējumu un/vai sirds mazspējas un cukura diabēta gadījumā. Pacientiem ar risku ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā.

Kālijsaudzējošas diurētikas, kālija līdzekļi vai kāliju saturoši sāls aizstājēji vienlaikus ar CoAprovel jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav novērots, ka irbesartāns mazinātu vai novērstu diurētiku izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīda deficīts parasti ir vieglas pakāpes un tam nav nepieciešama ārstēšana.

Tiazīdi var mazināt kalcija izdalīšanos ar urīnu un izraisīt intermitējošu un vieglu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Nozīmīga hiperkalcēmija var liecināt par slēptu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu funkcionālo testu veikšanas tiazīdu lietošana jāpārtrauc.

Pierādīts, ka tiazīdi pastiprina magnija izdalīšanos ar urīnu, kas var izraisīt hipomagnēmiju.

**Hipoglikēmija:** CoAprovel var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar diabētu. Ja pacienti tiek ārstēti ar insulīnu vai pret diabēta līdzekļiem, jāapsver adekvāta glikozes līmeņa asinīs kontrole; atbilstošu indikāciju gadījumā var būt nepieciešama insulīna vai pret diabēta līdzekļu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

**Litijs:** nav ieteicams lietot litiju kombinācijā ar CoAprovel (skatīt 4.5. apakšpunktu).

**Antidopinga tests:** hidrohloriazīds, kas ir šo zāļu sastāvā, var radīt pozitīvu antidopinga testa analītisko rezultātu.

**Vispārēji traucējumi:** pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir galvenokārt atkarīgi no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu, var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, vai retos gadījumos – akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohloriazīdu pacientiem var rasties neatkarīgi no tā, vai anamnēzē ir alerģija vai bronhiālā astma, bet vairāk iespējamas tiem, kam ir šāda anamnēze.

Lietojo tiazīdu diurētikas, novērota sistēmiskās sarkanās vilkēdes aktivizēšanās vai paasinājums.

Ir ziņots par fotosensitivitātes reakcijām saistībā ar tiazīdu diurētiskām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja terapijas laikā parādās fotosensitivitātes reakcijas, terapiju ieteicams pārtraukt. Ja ārstēšanu ar diurētiku ir nepieciešams atsākt, ieteicams aizsargāt saulei vai mākslīgiem UV stariem pakļautās ķermeņa daļas.

**Grūtniecība:** grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

**Dzīslenes izvīdums, akūta miopija un akūta sekundāra slēgta kakta glaukoma:** sulfanilamīdi vai to atvasinājumi var izraisīt idiosinkrātisku reakciju, kas savukārt var izraisīt dzīslenes izvīdumu ar redzes lauka defektu, pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukomu. Lai gan hidrohloriazīds ir sulfanilamīdu grupas viela, līdz šim tā lietošanas laikā akūta slēgta kakta glaukoma ir aprakstīta tikai retos gadījumos. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Akūta slēgta kakta glaukoma, kas netiek ārstēta, var izraisīt paliekošu redzes zudumu. Pirmais terapeitiskais pasākums ir pēc iespējas drīzāka preparāta lietošanas pārtraukšana. Ja joprojām nav iespējams kontrolēt intraokulāro spiedienu,

var būt jāapsver tūlītējas konservatīvas vai ķirurģiskas ārstēšanas nepieciešamība. Akūtas slēgta kakta glaukomas attīstības riska faktori var būt sulfanilamīdu vai penicilīnu izraisīta alerģija anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Palīgvielas

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletes satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai.

Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējamais nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacientiem, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

### Akūta respiratorā toksicitāte

Ļoti retos gadījumos pēc hidrohlortiazīda lietošanas ziņots par akūtu respiratoro toksicitāti, tostarp akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS). Plaušu tūska parasti attīstās dažu minūšu līdz stundu laikā pēc hidrohlortiazīda lietošanas. Simptomu rašanās brīdī ir aizdusa, drudzis, plaušu bojājums un hipotensija. Ja ir aizdomas par ARDS diagnozi, CoAprovel lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot pacienti, kuriem iepriekš ir bijis ARDS pēc hidrohlortiazīda lietošanas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Citi antihipertensīvie līdzekļi: vienlaikus lietoti citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt CoAprovel antihipertensīvo darbību. Irbesartāns un hidrohlortiazīds (līdz 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas) ir droši lietots kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, arī kalcija kanālu blokatoriem un beta adrenoblokatoriem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt šķidruma deficītu un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar irbesartānu ar vai bez tiazīda grupas diurētiskām, ja vien šķidruma deficīts nav iepriekš koriģēts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aliskirēnu saturošas zāles vai AKE inhibitori: klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Litījs: lietojot vienlaikus litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti. Papildus tam, tiazīdi mazina litija nieru klīrensu, tādēļ CoAprovel varētu palielināt litija toksicitātes risku. Līdz ar to litija un CoAprovel kombināciju nav ieteicams lietot (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Zāles, kas ietekmē kālija līmeni: hidrohlortiazīda kāliju izvadošā ietekme mazinās, pateicoties irbesartāna kālijsaudzējošai darbībai. Tomēr gaidāms, ka šo hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā pastiprinās citas zāles, kas izraisa kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citas kālijurētiskas diurētikas, caurejas līdzekļi, amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīna nātrija sāls). No otras puses, ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, vienlaikus lietošana ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija līdzekļiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīna nātrija sāli), var paaugstināt kālija līmeni serumā. Riska grupas pacientiem nepieciešams atbilstoši monitorēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā: lietojot CoAprovel kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā (piemēram, sirds glikozīdiem, antiaritmiskiem līdzekļiem), ieteicams periodiski kontrolēt kālija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna-II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, arī angiotensīna-II antagonistu lietošana vienlaikus ar NSPL var sekmēt nieru mazspējas risku, tostarp varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija līmeņa serumā paaugstināšanos, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru darbību. Šāda kombinācija jālieto piesardzīgi, sevišķi vecāka gadagājuma pacientiem. Jānodrošina adekvāta hidratācija un jādomā par nieru funkcijas kontroli, terapiju uzsākot un tās laikā.

Repaglinīds: irbesartāns var inhibēt OATP1B1. Klīniskā pētījumā novēroja, ka irbesartāns, lietots 1 stundu pirms repaglinīda (OATP1B1 substrāta), palielināja repaglinīda  $C_{max}$  un AUC attiecīgi 1,8 reizes un 1,3 reizes. Citā pētījumā, abas zāles lietojot vienlaicīgi, nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota. Līdz ar to var būt nepieciešams pielāgot pretdiabēta terapijas, piemēram, repaglinīda, devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību: klīniskos pētījumos hidrohlortiazīds neietekmēja irbesartāna farmakokinētiku. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgu farmakokinētisku vai farmakodinamisku mijiedarbību, ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktoru, piemēram rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās, ja to vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

Papildus informācija par hidrohlortiazīda mijiedarbību: lietojot vienlaikus, ar tiazīdu grupas diurētiskām var mijiedarboties turpmāk norādītās zāles:

*Alkohols:* var pastiprināties ortostatiska hipotensija.

*Pretdiabēta līdzekļi (perorālie līdzekļi un insulīns):* var būt jāpielāgo pretdiabēta līdzekļu devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Kolestiramīns un kolestipola sveķi:* hidrohlortiazīda uzsūkšanās var tikt kavēta anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē. CoAprovel jālieto vismaz vienu stundu pirms vai četras stundas pēc šo zāļu lietošanas.

*Kortikosteroīdi, AKTH:* var pastiprināties elektrolītu deficīts, īpaši hipokaliēmija.

*Sirds glikozīdi:* tiazīdu izraisīta hipokaliēmija vai hipomagnēmija veicina sirds glikozīdu izraisītas sirds aritmijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi:* nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana dažiem pacientiem var mazināt tiazīdu grupas diurētiku diurētisko, nātrijurētisko un antihipertensīvo iedarbību.



*Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenālīns):* asinsspiedienu paaugstinošu amīnu ietekme var mazināties, taču ne tik lielā mērā, lai izslēgtu to lietošanu.

*Nedepolarizējoši skeleta muskuļu relaksanti (piemēram, tubokurarīns):* hidrohlortiazīds var pastiprināt nedepolarizējošu skeleta muskulatūras relaksantu darbību.

*Zāles pret podagru:* var būt jāpielāgo pretpodagras zāļu devas, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfinpirazona devas palielināšana. Vienlaikus lietošana ar tiazīdu grupas diurētiskām var palielināt paaugstinātas jutības reakciju biežumu pret allopurinolu.

*Kalcija sāļi:* tiazīdu grupas diurētikas, mazinot kalcija izdalīšanos, var palielināt tā līmeni serumā. Ja nepieciešams ordinēt kalcija preparātus vai kalciju aizturošas zāles (piemēram, D vitamīna terapiju), jākontrolē kalcija līmenis serumā un atbilstoši jāpielāgo kalcija deva.

*Karbamazepīns:* vienlaicīga karbamazepīna un hidrohlortiazīda lietošana saistīta ar simptomātiskas hiponatrēmijas risku. Lietojot šo kombināciju, jākontrolē elektrolītu līmenis. Ja iespējams, jālieto citas grupas diurētiskie līdzekļi.

*Citas mijiedarbības:* tiazīdi var pastiprināt beta blokatoru un diazoksīda hiperglikēmisko iedarbību. Antiholīnerģiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, beperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētiku bioloģisko pieejamību, pazeminot kuņģa un zarnu trakta motilitāti un kuņģa iztukšošanās ātrumu. Tiazīdi var palielināt amantadīna izraisītu blakusparādību risku. Tiazīdi var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izdalīšanos caur nierēm un pastiprināt to nomācošo ietekmi uz kaulu smadzenēm.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

##### *Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)*

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
--

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārārstītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

## *Hidrohlortiazīds*

Pieredze par hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā, īpaši pirmajā trimestrī, ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami. Hidrohlortiazīds šķērso placentas barjeru. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrajā un trešajā trimestrī var ietekmēt augļa-placentāro asinsriti un izraisīt nelabvēlīgu iedarbību auglim un jaundzimušajam, piemēram, dzelti, elektrolītu līdzsvara traucējumus un trombocitopēniju.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot grūtnieču tūskas, grūtnieču hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, jo pastāv plazmas tilpuma samazināšanās un placentas hipoperfūzijas risks un netiek labvēlīgi ietekmēta slimības gaita.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot esenciālās hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņēmums ir reti gadījumi, kad nav iespējama cita terapija.

Tā kā CoAprovel satur hidrohlortiazīdu, to neiesaka lietot pirmā grūtniecības trimestra laikā. Jāpāriet uz piemērotu alternatīvu ārstēšanu pirms plānotās grūtniecības.

### Barošana ar krūti

#### *Angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA)*

Tā kā informācija par CoAprovel lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, CoAprovel lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispārāztītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Nav zināms, vai irbesartāns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati par žurkām liecina, ka irbesartāns vai tā metabolīti izdalās pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

## *Hidrohlortiazīds*

Hidrohlortiazīds nelielos daudzumos izdalās cilvēka pienā. Lielu tiazīdu devu lietošana, kas izraisa intensīvu diurēzi, var samazināt piena veidošanos. CoAprovel lietošana zīdīšanas perioda laikā nav ieteicama. Ja CoAprovel lieto zīdīšanas perioda laikā, jālieto pēc iespējas mazākas devas.

### Fertilitāte

Irbesartānam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti ārstētām žurkām un viņu pēcnācējiem līdz devām, kuru lietošana radīja pirmās toksicitātes pazīmes vecākiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pamatojoties uz farmakodinamiskajām īpašībām, maz ticams, ka CoAprovel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt hipertensijas ārstēšanas laikā var rasties reibonis vai nogurums.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācija

No 898 pacientiem ar hipertensiju, kuri placebo kontrolētos klīniskos pētījumos saņēma dažādas irbesartāna/hidrohlortiazīda devas (robežās no 37,5 mg/6,25 mg līdz 300 mg/25 mg), 29,5% pacientu novēroja blakusparādības. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija reibonis (5,6%), nespēks (4,9%), slikta dūša/vemšana (1,8%) un urinēšanas traucējumi (1,4%). Turklāt klīniskos pētījumos bieži novēroja arī urīnvielas slāpekļa pieaugumu asinīs (BUN) (2,3%), kreatinīna kināzes (1,7%) un kreatinīna (1,1%) palielināšanās asinīs.

5. tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas novērotas spontānos ziņojumos un placebo kontrolētos pētījumos.

Tālāk minēto blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<b>1. tabula:</b> Blakusparādības placebo kontrolētos pētījumos un spontānajos ziņojumos		
<i>Izmeklējumi:</i>	Bieži:	urīnvielas slāpekļa pieaugums asinīs, kreatinīna un kreatinīna kināzes palielināšanās asinīs
	Retāk:	samazinās kālija un nātrija līmenis serumā
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Retāk:	sinkope, hipotensija, tahikardija, tūska
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	reibonis
	Retāk:	ortostatiskais reibonis
	Nav zināmi:	galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Nav zināmi:	tinnīts
	Nav zināmi:	klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Bieži:	slikta dūša/vemšana
	Retāk:	caureja
	Nav zināmi:	dispepsija, disgeizija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	urinēšanas traucējumi
	Nav zināmi:	nieru funkciju pasliktināšanās, ieskaitot atsevišķus nieru mazspējas gadījumus riska pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Retāk:	pietūkušas ekstremitātes
	Nav zināmi:	artralģija, mialģija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	Hiperkaliēmija, hipoglikēmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	Pietvīkums
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Bieži:	Nespēks
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	paaugstinātas jutības reakciju gadījumi kā angioedēma, izsitumi, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	dzelte
	Nav zināmi:	hepatīts, patoloģiska aknu darbība
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	Retāk:	seksuālā disfunkcija, libido izmaiņas

Papildus informācija par atsevišķām zāļu sastāvdaļām: papildus nevēlamām blakusparādībām, kas uzskaitītas iepriekš kombinētam preparātam, CoAprovel iespējamās arī blakusparādības, kas iepriekš novērotas atsevišķi kādai no aktīvajām vielām. 2. un 3. tabula izklāsta blakusparādības, kas ziņotas par atsevišķiem CoAprovel komponentiem.

<b>2. tabula:</b> Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot <b>irbesartānu</b> monoterapijā.		
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anēmija, trombocitopēnija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Retāk:	sāpes krūtīs
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktisko šoku
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hipoglikēmija

**3. tabula:** Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot **hidrohlortiazīdu** monoterapijā.

<i>Izmeklējumi:</i>	Nav zināmi:	elektrolītu līdzsvara traucējumi (ieskaitot hipokaliēmiju un hiponatriēmiju, skatīt 4.4. apakšpunktu), hiperurikēmija, glikozūrija, hiperglikēmija, holesterīna un triglicerīdu pieaugums
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	sirds aritmijas
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi :</i>	Nav zināmi:	aplastiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija/agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	vertigo, parestēzija, neskaidra sajūta galvā, nemiers
<i>Acu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	pārejoša neskaidra redze, ksantopsija, akūta miopija un sekundāra akūta slēgta kakta glaukoma, dzīslenes izsvīdums
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Ļoti reti Nav zināmi:	akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS) (skatīt 4.4. apakšpunktu) respiratorais distress (ieskaitot pneimonītu un plaušu tūsku)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Nav zināmi:	pankreatīts, anoreksija, caureja, aizcietējums, kuņģa kairinājums, sialadenīts, apetītes zudums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	intersticiāls nefrīts, nieru disfunkcija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, toksiskā epidermālā nekrolīze, nekrotizējošais angīts (vaskulīts, ādas vaskulīts), sarkanai vilkēdei līdzīgas reakcijas uz ādas, sarkanās vilkēdes ādas formas paasinājums, fotosensitivitātes reakcijas, izsitumi, nātrene
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	Nav zināmi:	vājums, muskuļu spazmas
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	posturāla hipotensija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Nav zināmi:	Drudzis
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi :</i>	Nav zināmi:	dzelte (intrahepatiskā holestatiskā dzelte)
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	Nav zināmi:	depresija, miega traucējumi
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>	Nav zināmi:	nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma)

Nemelanomas ādas vēzis: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas atkarīgie hidrohlortiazīda blakusefekti (īpaši elektrolītu līdzsvara traucējumi) var pieaugt, palielinot hidrohlortiazīda devu.

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Nav pieejama specifiska informācija par CoAprovel pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ārstēšanas metodes atkarīgas no laika kopš zāļu lietošanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna koncentrācija serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī, ātri nodrošinot sāļu un šķidrums aizstājterapiju.

Raksturīgākās irbesartāna pārdozēšanas izpausmes ir hipotensija un tahikardija; var rasties arī bradikardija.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmiju, hipohlorēmiju un hiponatriēmiju) un dehidratāciju, ko izraisa pārmērīga diurēze. Biežākās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmija var izraisīt muskuļu spazmas un/vai pastiprināt sirds aritmijas, ko izraisa vienlaikus sirds glikozīdu vai atsevišķu antiaritmisko līdzekļu lietošana.

Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Nav noskaidrots, cik lielā mērā ar hemodialīzi tiek izvadīts hidrohlortiazīds.

## **5 FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna-II antagonisti, kombinācijas  
ATĶ kods: C09DA04.

#### Darbības mehānisms

CoAprovel ir angiotensīna-II receptoru antagonista irbesartāna un tiazīdu grupas diurētikas hidrohlortiazīda kombinēts preparāts. Šo sastāvdaļu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīva darbība, kas mazina asinsspiedienu lielākā mērā nekā katra aktīvā viela atsevišķi.

Irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT1 apakštipa) antagonists. Domājams, ka tas bloķē visas AT1 receptoru mediētas angiotensīna-II ietekmes, neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT1) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās pacientiem bez elektrolītu līdzsvara traucējumu riska, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Irbesartāns neinhibē AKE (kinināzi-II)-enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem. Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētisks līdzeklis. Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu antihipertensīvās darbības mehānisms pilnībā nav zināms. Tiazīdi ietekmē elektrolītu atpakaļsūkšanās mehānismus nieru kanāliņos, tieši palielinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā daudzumā. Hidrohlortiazīda diurētiskās darbības ietekmē mazinās plazmas tilpums, palielinās plazmas renīna aktivitāte, palielinās aldosterona sekrēcija, kas izraisa palielinātu kālija un bikarbonātu izdalīšanos ar urīnu un kālija koncentrācijas mazināšanos serumā. Jādomā, ka renīna-angiotensīna-

aldosterona sistēmas blokādes dēļ lietošana kopā ar irbesartānu novērš šo diurētiku izraisīto kālija zudumu. Lietojot hidrohloriazīdu, diurēze tiek izraisīta 2 stundu laikā, maksimālais darbības efekts rodas pēc apmēram 4 stundām un darbība ilgst aptuveni 6-12 stundas.

Hidrohloriazīda un irbesartāna kombinācija, lietojot terapeitiskās devas robežās, rada no devas atkarīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos. Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami uzlabot tikai ar 300 mg irbesartāna, 12,5 mg hidrohloriazīda devas pievienošana 300 mg irbesartānam reizi dienā izraisīja turpmāku, ar placebo salīdzinātu diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 6,1 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohloriazīda kombinācijas lietošana izraisīja kopumā no placebo atšķirīgu sistoliskā/diastoliskā spiediena pazemināšanos par maksimāli 13,6/11,5 mmHg.

Ierobežoti klīniskie dati (7 no 22 pacientiem) liek domāt, ka pacienti, kuriem 300 mg/12,5 mg kombinācija nav pietiekami efektīva, var iegūt labu efektu saņemot 300 mg/25 mg. Tādiem pacientiem novēroja asinsspiediena pazeminošā efekta palielinājumu gan sistoliskajam asinsspiedienam (*SBP*), gan diastoliskajam asinsspiedienam (*DBP*) (attiecīgi 13,3 un 8,3 mm Hg).

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes hipertensiju 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohloriazīda lietošana reizi dienā izraisīja ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos vidēji par 12,9/6,9 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). Maksimālā iedarbība tika sasniegta pēc 3-6 stundām. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohloriazīda lietošana reizi dienā radīja ilgstošu asinsspiediena pazemināšanos 24 stundu laikā ar vidēju, no placebo atšķirīgu (24 stundu laikā) sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 15,8/10,0 mmHg. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, CoAprovel 150 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālajai koncentrācijai bija 100%. Ārsta vizīšu laikā ar manšeti mērītā CoAprovel 150 mg/12,5 mg un CoAprovel 300 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālajai bija attiecīgi 68% un 76%. Šai ietekmei 24 stundu laikā netika novērota pārmērīga asinsspiediena pazemināšana maksimālās koncentrācijas gadījumā un tā atbilst drošai un efektīvai asinsspiediena pazemināšanai, lietojot zāles reizi dienā.

Pacientiem, kam asinsspiedienu neizdevās kontrolēt ar tikai 25 mg hidrohloriazīda, irbesartāna pievienošana radīja papildus, ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos vidēji par 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartāna un hidrohloriazīda kombinācijas asinsspiedienu mazinošā ietekme parādās pēc pirmās devas un saglabājas 1-2 nedēļas, maksimālā iedarbība rodas pēc 6-8 nedēļām. Pētījumos ar ilgstošu novērošanas periodu, irbesartāna/hidrohloriazīda iedarbība saglabājās vienu gadu ilgi. Lai gan nav veikti specifiski pētījumi ar CoAprovel, atsietena fenomens (saistība ar hipertensiju) nav novērots nedz ar irbesartānu, nedz ar hidrohloriazīdu.

Nav pētīta irbesartāna un hidrohloriazīda kombinācijas ietekme uz saslimstību un mirstību. Epidemioloģiskos pētījumos pierādīts, ka ilgstoša terapija ar hidrohloriazīdu mazina kardiovaskulāras saslimstības un mirstības risku.

Atbildes reakciju pret CoAprovel neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citus renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošus medicīniskos produktus, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildes reakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohloriazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildes reakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā citu rasu pacientiem.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

CoAprovel kā sākumterapijas efektivitāte un drošums smagas pakāpes hipertensijas gadījumā (pēc definīcijas (DASS) diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī  $\geq 110$  mmHg) tika novērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultaklā, aktīvās vielas-kontrolētā, 8 nedēļu, paralēlu grupu pētījumā. Kopumā 697 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 ārstēšanai vai nu ar irbesartānu/hidrohloriazīdu

150 mg/12,5 mg, vai ar irbesartānu 150 mg, un sistemātiski paātrināti titrējot (pirms atbildes reakcijas noteikšanas uz zemākajām devām) pēc vienas nedēļas attiecīgi uz irbesartānu/hidrohlortiazīdu 300 mg/25 mg vai irbesartānu 300 mg.

Pētījumā piedalījās 58% vīriešu. Pacientu vidējais vecums bija 52,5 gadi, 13% bija  $\geq 65$  gadus veci un tikai 2% bija  $\geq 75$  gadus veci. Divpadsmit procentiem (12%) pacientu bija diabēts, 34% pacientu bija hiperlipidēmija un visbiežāk sastopamais kardiovaskulārais stāvoklis bija stabila stenokardija, ko novēroja 3,5% pacientu.

Šī pētījuma primārais mērķis bija salīdzināt ārstēšanas 5. nedēļā to pacientu īpatsvaru, kuru diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī bija kontrolēts (diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī  $< 90$  mmHg). Četrdesmit septiņiem procentiem (47,2%) pacientu ar zāļu kombināciju panāca diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanos  $< 90$  mmHg, salīdzinājumā ar 33,2% pacientu ar irbesartānu ( $p = 0,005$ ). Vidējais sākuma asinsspiediens bija aptuveni 172/113 mmHg katrā ārstēšanas grupā un sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanās piecās nedēļās bija par 30,8/24,0 mmHg un 21,1/19,3 mmHg attiecīgi irbesartāna/hidrohlortiazīda un irbesartāna grupās ( $p < 0,0001$ ).

Blakusparādību veids un biežums pacientiem, kurus ārstēja ar zāļu kombināciju bija līdzīgs kā blakusparādību profils pacientiem ar monoterapiju. 8 nedēļu ārstēšanas laikā netika ziņots par sinkopes gadījumiem vienā vai otrā ārstēšanas grupā. Tika ziņots par tādiem nevēlamam notikumiem kā hipotensija 0,6% un 0% pacientu un reibonis 2,8% un 3,1% pacientu, attiecīgi kombinēto zāļu un monoterapijas grupās.

#### Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejausīnātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* – klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* – klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem. ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* – aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

*Nemelanomas ādas vēzis*: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva  $\geq 50\,000$  mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR – odds ratio*) 1,29 (95 % TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95 % TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontroles gadījumiem, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95 % TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu (~25 000 mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas (~100 000 mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaikus hidrohlortiazīda un irbesartāna lietošana neietekmēja abu šo zāļu farmakokinētiku.

### Uzsūkšanās

Irbesartāns un hidrohlortiazīds ir perorāli aktīvi līdzekļi un to darbībai nav nepieciešama bioloģiska pārveidošana. Pēc perorālas CoAprovel lietošanas irbesartāna un hidrohlortiazīda absolūtā bioloģiskā pieejamība ir attiecīgi aptuveni 60-80% un 50-80%. Uzturs neietekmē CoAprovel bioloģisko pieejamību. Maksimālā koncentrācija plazmā irbesartānam rodas 1,5-2 stundas pēc perorālas lietošanas un hidrohlortiazīdam pēc 1-2,5 stundām.

### Izkliede

Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 96% irbesartāna, niecīga daļa saistās ar asins šūnām. Irbesartāna izklijes tilpums ir 53-93 litri. Ar plazmas olbaltumvielām saistās 68% hidrohlortiazīda, un tā šķīstamais izklijes tilpums ir 0,83-1,14 l/kg.

### Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika. Lietojot par 600 mg lielāku devu, novēro mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; šīs atradnes mehānisms nav zināms. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 stundas. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā novērota neliela irbesartāna uzkrāšanās plazmā (< 20%). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperioda un uzkrāšanās atšķirības nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un  $C_{max}$  bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem ( $\geq 65$  g.v.) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais pusperiods būtiski nemainījās. Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo. Hidrohlortiazīdam novērotais vidējais eliminācijas pusperiods bija 5-15 stundu robežās.

### Biotransformācija

Pēc perorālas vai intravenozas  $^{14}C$  irbesartāna ievades 80-85% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas saistīta ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās konjugācijas ar glikuronīdu un oksidēšanās ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms *CYP2C9*; izoenzīmam *CYP3A4* ir niecīga nozīme.



## Eliminācija

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai intravenozas <sup>14</sup>C irbesartāna lietošanas aptuveni 20% radioaktīvās vielas konstatēta urīnā un atlikusī daļa – izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā. Hidrohlortiazīds nemetabolizējas, bet strauji tiek izvadīts caur nierēm. 24 stundu laikā nemainītā veidā izdalās vismaz 61% no perorāli lietotas devas. Hidrohlortiazīds šķērso placentāro barjeru, bet ne hematoencefālisko barjeru, tas izdalās mātes pienā.

## Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 20 ml/min novērota hidrohlortiazīda eliminācijas pusperioda palielināšanās līdz 21 stundai.

## Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pētījumi nav veikti.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

### Irbesartāns/hidrohlortiazīds

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas iespējamā toksiskā ietekme pēc perorālas lietošanas tika vērtēta žurkām un makaka sugas pērtiķiem līdz 6 mēnešus ilgus pētījumos. Lietojot devas, kas atbilst terapeitiskām devām cilvēkam, toksiskas izpausmes netika novērotas.

Žurkām un makaka sugas pērtiķiem, kas saņēma irbesartāna/hidrohlortiazīda kombināciju ar 10/10 un 90/90 mg/kg devu dienā, tika novērotas turpmāk norādītās pārmaiņas, ko novēroja arī atsevišķi kādai no zālēm un/vai kas radās sekundāri pēc asinsspiediena pazemināšanas (netika novērota nozīmīga toksiska mijiedarbība):

- pārmaiņas nierēs, kam raksturīga neliela urīnvielas un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā un jukstaglomerulārā aparāta hiperplāzija/hipertrofija, kas ir tiešas sekas irbesartāna mijiedarbībai ar renīna-angiotensīna sistēmu;
- neliela eritrocītu raksturlielumu (eritrocītu skaita, hemoglobīna un hematokrīta) mazināšanās;
- 6 mēnešus ilgā toksicitātes pētījumā, lietojot 90 mg/kg irbesartāna dienā, 90 mg/kg hidrohlortiazīda dienā un 10/10 mg/kg irbesartāna/hidrohlortiazīda dienā, dažām žurkām novēroja kuņģa gļotādas krāsas maiņu, čūlas un fokālu nekrozi. Šie bojājumi netika novēroti makaka sugas pērtiķiem;
- hidrohlortiazīda izraisīta kālija līmeņa pazemināšanās serumā, kas daļēji tika novērsta, lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar irbesartānu.

Lielākā daļa iepriekš minēto blakusparādību rodas irbesartāna farmakoloģiskās darbības dēļ (angiotensīna-II inducētas kavētas renīna izdalīšanās bloķēšana un renīnu producējošo šūnu stimulācija) un tās novēro arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Šīm atradnēm nav lielas nozīmes, lietojot irbesartāna/hidrohlortiazīda terapeitiskās devas cilvēkam.

Nav novērota teratogēniska ietekme žurkām, lietojot irbesartāna un hidrohlortiazīda kombināciju ar devām, kas radīja toksisku ietekmi uz māti organismu. Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz auglību nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem, jo nav novērota nevēlama ietekme uz auglību dzīvniekiem vai cilvēkam, lietojot irbesartānu vai hidrohlortiazīdu monoterapijā. Tomēr cits angiotensīna-II antagonists, ko lietoja monoterapijā pētījumos ar dzīvniekiem, ietekmēja auglības raksturlielumus. Šīs atradnes tika novērotas arī ar mazākām šā angiotensīna-II antagonista devām, lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu.

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijai nav pierādīta mutagēniska vai klastogēniska ietekme. Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas kancerogēniskā ietekme nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem.

### Irbesartāns

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Neklīniskos drošuma pētījumos lielas irbesartāna devas ( $\geq 250$  mg/kg dienā žurkām un  $\geq 100$  mg/kg dienā makaka sugas pērtiķiem) mazināja sarkano asinsšūnu raksturlielumus (eritrocītu skaitu, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas ( $\geq 500$  mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un makaka sugas pērtiķiem izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna koncentrāciju plazmā), ko uzskata par zāļu hipotensīvās iedarbības sekundāru ietekmi, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām  $\geq 90$  mg/kg preparāta dienā un makaka sugas pērtiķiem  $\geq 10$  mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku mātiņēm un tēviņiem netika novērota ietekme uz fertilitāti un vairošanās spējām, pat lietojot perorālas irbesartāna devas, kas radīja zināmu toksicitāti vecākiem (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tai skaitā nāvi, lietojot vislielāko devu. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeņu, implantēto embriju vai dzīvi dzimušo augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju dzīvildzi, attīstību vai vairošanās spējas. Pētījumos ar dzīvniekiem radioieziņmēts irbesartāns konstatēts žurku un trušu augļos. Irbesartāns izdalās pienā žurkām laktācijas periodā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blodiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātiņēm, lietojot stipri toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

### Hidrohlortiazīds

Dažos eksperimentālos modeļos iegūti neviennozīmīgi pierādījumi par genotoksisku vai kancerogēnu ietekmi.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mikrokristāliska celuloze  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Laktozes monohidrāts  
Magnija stearāts  
Koloidāls hidratēts silīcija dioksīds  
Preželatinizēta kukurūzas ciete  
Dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Kastīte ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 28 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 98 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 x 1 tabletēm; PVH/PVDH/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/98/086/004-006

EU/1/98/086/008

EU/1/98/086/010

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 15. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 15. oktobris

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CoAprovel 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg irbesartāna (irbesartanum) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazidum).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 38,5 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Dzeltensārta, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2875 otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

Šī fiksētas devas zāļu kombinācija indicēta pieaugušajiem pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar irbesartāna vai hidrohlortiazīda monoterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

CoAprovel jālieto vienu reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Var ieteikt atsevišķas zāļu sastāvdaļas (t.i., irbesartāna un hidrohlortiazīda) devas titrēšanu.

Kad klīniski nepieciešams, var apsvērt tiešu terapijas maiņu no monoterapijas uz fiksētu kombināciju:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar hidrohlortiazīda vai 150 mg irbesartāna monoterapiju;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar 300 mg irbesartāna vai CoAprovel 150/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Lielākas par 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas reizi dienā nav ieteicams lietot.

Ja nepieciešams, CoAprovel var lietot kopā ar citu antihipertensīvu līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

## Īpašas pacientu grupas

### *Nieru darbības traucējumi*

Hidrohlortiazīda sastāvdaļas dēļ CoAprovel neiesaka lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min). Šai pacientu grupai priekšroka dodama cilpas diurētiskiem līdzekļiem nevis tiazīdiem. Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir  $\geq 30$  ml/min, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

CoAprovel nav indicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību tiazīdi jālieto piesardzīgi. Pacientiem ar viegli vai vidēji smagu pavājinātu aknu darbību CoAprovel deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem CoAprovel deva nav jāpielāgo.

### *Pediātriskā populācija*

CoAprovel nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pierādīts drošums un efektivitāte. Dati nav pieejami.

## Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (hidrohlortiazīds ir sulfonamīda atvasinājums).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalcēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi, aknu ciroze un holestāze.
- CoAprovel vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Hipotensija - Pacienti ar intravaskulāra šķidruma tilpuma samazināšanos: CoAprovel lietošana retos gadījumos izraisīja simptomātisku hipotensiju pacientiem ar hipertensiju bez citiem hipotensijas riska faktoriem. Simptomātiska hipotensija var rasties pacientiem ar intravaskulāra šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanos, ko izraisījusi intensīva diurētisko līdzekļu terapija, samazināta sāls uzņemšana ar uzturu, caureja vai vemšana. Šie stāvokļi jākorrigē pirms CoAprovel terapijas sākšanas.

Nieru artērijās stenoze - Renovaskulāra hipertensija: smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks palielinās, ja pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošās nieres artērijās stenozi ārstē ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem. Kaut gan par to nav ziņots, lietojot CoAprovel, tomēr iespējama līdzīga ietekme.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija: lietojot CoAprovel pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija, kreatinīna un urīnskābes koncentrāciju serumā. Nav pieredzes par CoAprovel lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere. CoAprovel nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt

4.3. apakšpunktu). Pacienti ar nieru darbības traucējumiem var rasties tiazīdu grupas diurētiku izraisīta azotēmija. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem, kam kreatinīna klīrenss ir  $\geq 30$  ml/min, deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30$  ml/min, bet  $< 60$  ml/min) šī fiksētās devas kombinācija jālieto piesardzīgi.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde: ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai progresējošu aknu slimību tiazīdi jālieto piesardzīgi, jo nelielas šķidrums un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komu. Nav klīniskas pieredzes par CoAprovel lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildes reakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ CoAprovel lietošana nav ieteicama.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno sistēmu: tiazīda terapija var ietekmēt glikozes toleranci. Tiazīdu terapijas laikā var manifestēties latents cukura diabēts. Irbesartāns var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar cukura diabētu. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar insulīnu vai pret diabēta līdzekļiem jāapsver atbilstoša glikozes līmeņa kontrole asinīs; var būt nepieciešama insulīna vai pret diabēta līdzekļu devas pielāgošana, kad tas paredzēts (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tiazīdu grupas diurētiku terapija izraisīja holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos; taču 12,5 mg devai, ko satur CoAprovel, novērota minimāla ietekme vai tās nebija vispār. Atsevišķiem pacientiem, kas saņem tiazīdu terapiju, var rasties hiperurikēmija vai akūta podagra.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi: tāpat kā visiem pacientiem, kas saņem diurētisku terapiju, ik pēc noteikta laika jāveic regulāra seruma elektrolītu līmeņa pārbaude.

Tiazīdi, arī hidrohlortiazīds, var izraisīt šķidrums vai elektrolītu līdzsvara traucējumus (hipokaliēmiju, hiponatrēmiju un hipohlorēmisku alkalozu). Šķidrums vai elektrolītu līdzsvara traucējumu brīdinājuma pazīmes ir sausa mute, slāpes, nespēks, letarģija, miegainība, nemiers, sāpes vai krampji muskuļos, muskuļu vājums, hipotensija, oligūrija, tahikardija un kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša vai vemšana.

Lai gan terapijas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem var attīstīties hipokaliēmija, vienlaikus terapija ar irbesartānu var mazināt diurētiku radītu hipokaliēmiju. Tās risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pastiprinātu diurēzi, pacientiem, kas perorāli nepietiekami lieto elektrolītus, un pacientiem ar vienlaikus kortikosteroīdu vai AKTH terapiju. No otras puses, CoAprovel sastāvdaļas irbesartāna dēļ var rasties hiperkaliēmija, īpaši nieru darbības traucējumu un/vai sirds mazspējas un cukura diabēta gadījumā. Pacientiem ar risku ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā. Kālijsaudzējošas diurētikas, kālija līdzekļi vai kāliju saturoši sāls aizstājēji vienlaikus ar CoAprovel jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav novērots, ka irbesartāns mazinātu vai novērstu diurētiku izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīda deficīts parasti ir vieglas pakāpes un tam nav nepieciešama ārstēšana.

Tiazīdi var mazināt kalcija izdalīšanos ar urīnu un izraisīt intermitējošu un vieglu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Nozīmīga hiperkalcēmija var liecināt par slēptu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu funkcionālo testu veikšanas tiazīdu lietošana jāpārtrauc.

Pierādīts, ka tiazīdi pastiprina magnija izdalīšanos ar urīnu, kas var izraisīt hipomagnēmiju.

Hipoglikēmija: CoAprovel var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar diabētu. Ja pacienti tiek ārstēti ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem, jāapsver adekvāta glikozes līmeņa asinīs kontrole; atbilstošu indikāciju gadījumā var būt nepieciešama insulīna vai pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Litijs: nav ieteicams lietot litiju kombinācijā ar CoAprovel (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antidopīngs tests: hidrohlorortiazīds, kas ir šo zāļu sastāvā, var radīt pozitīvu antidopīngs testa analītisko rezultātu.

Vispārēji traucējumi: pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir galvenokārt atkarīgi no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu, var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, vai retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlorortiazīdu pacientiem var rasties neatkarīgi no tā, vai anamnēzē ir alerģija vai bronhiālā astma, bet vairāk iespējamas tiem, kam ir šāda anamnēze.

Lietojoš tiazīdu diurētikas, novērota sistēmiskās sarkanās vilkēdes aktivizēšanās vai paasinājums.

Ir ziņots par fotosensitivitātes reakcijām saistībā ar tiazīdu diurētikām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja terapijas laikā parādās fotosensitivitātes reakcijas, terapiju ieteicams pārtraukt. Ja ārstēšanu ar diurētiku ir nepieciešams atsākt, ieteicams aizsargāt saulei vai mākslīgiem UV stariem pakļautās ķermeņa daļas.

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārārstītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Dzīslēnes izsvīdums, akūta miopija un akūta sekundāra slēgta kakta glaukoma: sulfanilamīdi vai to atvasinājumi var izraisīt idiosinkrātisku reakciju, kas savukārt var izraisīt dzīslēnes izsvīdumu ar redzes lauka defektu, pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukomu. Lai gan hidrohlorortiazīds ir sulfanilamīdu grupas viela, līdz šim tā lietošanas laikā akūta slēgta kakta glaukoma ir aprakstīta tikai retos gadījumos. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Akūta slēgta kakta glaukoma, kas netiek ārstēta, var izraisīt paliekošu redzes zudumu. Pirmais terapeitiskais pasākums ir pēc iespējas drīzāka preparāta lietošanas pārtraukšana. Ja joprojām nav iespējams kontrolēt intraokulāro spiedienu, var būt jāapsver tūlītējas konservatīvas vai ķirurģiskas ārstēšanas nepieciešamība. Akūtas slēgta kakta glaukomas attīstības riska faktori var būt sulfanilamīdu vai penicilīnu izraisīta alerģija anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Palīgvielas

CoAprovel 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai.

Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējama nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacientiem, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

## Akūta respiratorā toksicitāte

Ļoti retos gadījumos pēc hidrohlortiazīda lietošanas ziņots par akūtu respiratoro toksicitāti, tostarp akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS). Plaušu tūska parasti attīstās dažu minūšu līdz stundu laikā pēc hidrohlortiazīda lietošanas. Simptomu rašanās brīdī ir aizdusa, drudzis, plaušu bojājums un hipotensija. Ja ir aizdomas par ARDS diagnozi, CoAprovel lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot pacienti, kuriem iepriekš ir bijis ARDS pēc hidrohlortiazīda lietošanas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Citi antihipertensīvie līdzekļi: vienlaikus lietoti citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt CoAprovel antihipertensīvo darbību. Irbesartāns un hidrohlortiazīds (līdz 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas) ir droši lietots kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, arī kalcija kanālu blokatoriem un beta adrenoblokatoriem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt šķidruma deficītu un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar irbesartānu ar vai bez tiazīda grupas diurētiskām, ja vien šķidruma deficīts nav iepriekš koriģēts.

Aliskirēnu saturošas zāles vai AKE inhibitori: klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Litījs: lietojot vienlaikus litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgrīzenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti. Papildus tam, tiazīdi mazina litija nieru klīrensu, tādēļ CoAprovel varētu palielināt litija toksicitātes risku. Līdz ar to litija un CoAprovel kombināciju nav ieteicams lietot (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Zāles, kas ietekmē kālija līmeni: hidrohlortiazīda kāliju izvadošā ietekme mazinās, pateicoties irbesartāna kālijsaudzējošai darbībai. Tomēr gaidāms, ka šo hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā pastiprinās citas zāles, kas izraisa kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citas



kālijurētiskas diurētikas, caurejas līdzekļi, amfoteriīns, karbenoksolons, G penicilīna nātrija sāls). No otras puses, ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, vienlaikus lietošana ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija līdzekļiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīna nātrija sāli), var paaugstināt kālija līmeni serumā. Riska grupas pacientiem nepieciešams atbilstoši monitorēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā: lietojot CoAprovel kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā (piemēram, sirds glikozīdiem, antiaritmiskiem līdzekļiem), ieteicams periodiski kontrolēt kālija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna-II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, arī angiotensīna-II antagonistu lietošana vienlaikus ar NSPL var sekmēt nieru mazspējas risku, tostarp varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija līmeņa serumā paaugstināšanos, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru darbību. Šāda kombinācija jālieto piesardzīgi, sevišķi vecāka gadagājuma pacientiem. Jānodrošina adekvāta hidratācija un jādomā par nieru funkcijas kontroli, terapiju uzsākot un tās laikā.

Repaglinīds: irbesartāns var inhibēt OATP1B1. Klīniskā pētījumā novēroja, ka irbesartāns, lietots 1 stundu pirms repaglinīda (OATP1B1 substrāta), palielināja repaglinīda  $C_{max}$  un AUC attiecīgi 1,8 reizes un 1,3 reizes. Citā pētījumā, abas zāles lietojot vienlaicīgi, nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota. Līdz ar to var būt nepieciešams pielāgot pret diabēta terapijas, piemēram, repaglinīda, devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību: klīniskos pētījumos hidrohlortiazīds neietekmēja irbesartāna farmakokinētiku. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgu farmakokinētisku vai farmakodinamisku mijiedarbību, ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktoru, piemēram rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās, ja to vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

Papildus informācija par hidrohlortiazīda mijiedarbību: lietojot vienlaikus, ar tiazīdu grupas diurētiskām var mijiedarboties turpmāk norādītās zāles:

*Alkohols:* var pastiprināties ortostatiska hipotensija.

*Pret diabēta līdzekļi (perorālie līdzekļi un insulīns):* var būt jāpielāgo pret diabēta līdzekļu devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Kolestiramīns un kolestipola sveķi:* hidrohlortiazīda uzsūkšanās var tikt kavēta anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē. CoAprovel jālieto vismaz vienu stundu pirms vai četras stundas pēc šo zāļu lietošanas.

*Kortikosteroīdi, AKTH:* var pastiprināties elektrolītu deficīts, īpaši hipokaliēmija.

*Sirds glikozīdi:* tiazīdu izraisīta hipokalēmija vai hipomagnēmija veicina sirds glikozīdu izraisītas sirds aritmijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi:* nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana dažiem pacientiem var mazināt tiazīdu grupas diurētiku diurētisko, nātrijurētisko un antihipertensīvo iedarbību.

*Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenālīns):* asinsspiedienu paaugstinošu amīnu ietekme var mazināties, taču ne tik lielā mērā, lai izslēgtu to lietošanu.

*Nedepolarizējoši skeleta muskuļu relaksanti (piemēram, tubokurārīns):* hidrohlortiazīds var pastiprināt nedepolarizējošu skeleta muskulatūras relaksantu darbību.

*Zāles pret podagru:* var būt jāpielāgo pretpodagras zāļu devas, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Vienlaikus lietošana ar tiazīdu grupas diurētiskām var palielināt paaugstinātas jutības reakciju biežumu pret allopurinolu.

*Kalcija sāļi:* tiazīdu grupas diurētiskas, mazinot kalcija izdalīšanos, var palielināt tā līmeni serumā. Ja nepieciešams ordinēt kalcija preparātus vai kalciju aizturošas zāles (piemēram, D vitamīna terapiju), jākontrolē kalcija līmenis serumā un atbilstoši jāpielāgo kalcija deva.

*Karbamazepīns:* vienlaicīga karbamazepīna un hidrohlortiazīda lietošana saistīta ar simptomātiskas hiponatriēmijas risku. Lietojot šo kombināciju, jākontrolē elektrolītu līmenis. Ja iespējams, jālieto citas grupas diurētiskie līdzekļi.

*Citas mijiedarbības:* tiazīdi var pastiprināt beta blokatoru un diazoksīda hiperglikēmisko iedarbību. Antiholīnērgiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, beperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētiku bioloģisko pieejamību, pazeminot kuņģa un zarnu trakta motilitāti un kuņģa iztukšošanās ātrumu. Tiazīdi var palielināt amantadīna izraisītu blakusparādību risku. Tiazīdi var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izdalīšanos caur nierēm un pastiprināt to nomācošo ietekmi uz kaulu smadzenēm.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

##### *Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)*

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontraindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

##### *Hidrohlortiazīds*

Pieredze par hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā, īpaši pirmajā trimestrī, ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami. Hidrohlortiazīds šķērso placentas barjeru. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrajā un trešajā trimestrī var

ietekmēt augļa-placentāro asinsriti un izraisīt nelabvēlīgu iedarbību auglim un jaundzimušajam, piemēram, dzelti, elektrolītu līdzsvara traucējumus un trombocitopēniju.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot grūtnieču tūskas, grūtnieču hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, jo pastāv plazmas tilpuma samazināšanās un placentas hipoperfūzijas risks un netiek labvēlīgi ietekmēta slimības gaita.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot esenciālās hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņēmums ir reti gadījumi, kad nav iespējama cita terapija.

Tā kā CoAprovel satur hidrohlortiazīdu, to neiesaka lietot pirmā grūtniecības trimestra laikā. Jāpāriet uz piemērotu alternatīvu ārstēšanu pirms plānotās grūtniecības.

### Barošana ar krūti

#### *Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)*

Tā kā informācija par CoAprovel lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, CoAprovel lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispārāztītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Nav zināms, vai irbesartāns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati par žurkām liecina, ka irbesartāns vai tā metabolīti izdalās pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

#### *Hidrohlortiazīds*

Hidrohlortiazīds nelielos daudzumos izdalās cilvēka pienā. Lielu tiazīdu devu lietošana, kas izraisa intensīvu diurēzi, var samazināt piena veidošanos. CoAprovel lietošana zīdīšanas perioda laikā nav ieteicama. Ja CoAprovel lieto zīdīšanas perioda laikā, jālieto pēc iespējas mazākas devas.

### Fertilitāte

Irbesartānam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti ārstētām žurkām un viņu pēcnācējiem līdz devām, kuru lietošana radīja pirmās toksicitātes pazīmes vecākiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pamatojoties uz farmakodinamikajām īpašībām, maz ticams, ka CoAprovel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt hipertensijas ārstēšanas laikā var rasties reibonis vai nogurums.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācija

No 898 pacientiem ar hipertensiju, kuri placebo kontrolētos klīniskos pētījumos saņēma dažādas irbesartāna/hidrohlortiazīda devas (robežās no 37,5 mg/6,25 mg līdz 300 mg/25 mg), 29,5% pacientu novēroja blakusparādības. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija reibonis (5,6%), nespēks (4,9%), slikta dūša/vemšana (1,8%) un urinēšanas traucējumi (1,4%). Turklāt klīniskos pētījumos bieži novēroja arī urīnvielas slāpekļa pieaugumu asinīs (BUN) (2,3%), kreatinīna kināzes (1,7%) un kreatinīna (1,1%) palielināšanās asinīs.

1. tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas novērotas spontānos ziņojumos un placebo kontrolētos pētījumos.

Tālāk minēto blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas:

ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**1. tabula:** Blakusparādības placebo kontrolētos pētījumos un spontānos ziņojumos

<i>Izmeklējumi:</i>	Bieži:	urīnvielas slāpekļa pieaugums asinīs (BUN), kreatinīna un kreatinīna kināzes palielināšanās asinīs
	Retāk:	samazinās kālija un nātrija līmenis serumā
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Retāk:	sinkope, hipotensija, tahikardija, tūska
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	reibonis
	Retāk:	ortostatiskais reibonis
	Nav zināmi:	galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Nav zināmi:	tinnīts
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Nav zināmi:	klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Bieži:	slikta dūša/vemšana
	Retāk:	caureja
	Nav zināmi:	dispepsija, disgeizija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Bieži	urinēšanas traucējumi
	Nav zināmi:	nieru funkciju pasliktināšanās, ieskaitot atsevišķus nieru mazspējas gadījumus riska pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Retāk:	pietūkušas ekstremitātes
	Nav zināmi:	artralģija, mialģija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hiperkaliēmija, hipoglikēmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	pietvīkums
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Bieži:	nespēks
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	paaugstinātas jutības reakciju gadījumi kā angioedēma, izsitumi, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	dzelte
	Nav zināmi:	hepatīts, patoloģiska aknu darbība
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	Retāk:	seksuālā disfunkcija, libido izmaiņas

Papildus informācija par atsevišķām zāļu sastāvdaļām: papildus nevēlamām blakusparādībām, kas uzskaitītas iepriekš kombinētam preparātam, CoAprovel iespējamas arī blakusparādības, kas iepriekš novērotas atsevišķi kādai no aktīvajām vielām. 2. un 3. tabula izklāsta blakusparādības, kas ziņotas par atsevišķiem CoAprovel komponentiem.

**2. tabula:** Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot **irbesartānu** monoterapijā.

<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anēmija, trombocitopēnija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Retāk:	sāpes krūtīs
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktisko šoku
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hipoglikēmija

**3. tabula:** Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot **hidrohlortiazīdu** monoterapijā.

<i>Izmeklējumi:</i>	Nav zināmi:	elektrolītu līdzsvara traucējumi (ieskaitot hipokaliēmiju un hiponatriēmiju, skatīt 4.4. apakšpunktu), hiperurikēmija, glikozūrija, hiperglikēmija, holesterīna un triglicerīdu pieaugums
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	sirds aritmijas
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	aplastiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija/agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	vertigo, parestēzija, neskaidra sajūta galvā, nemiers
<i>Acu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	pārejoša neskaidra redze, ksantopsija, akūta miopija un sekundāra akūta slēgta kakta glaukoma, dzīslenes izsvīdums
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Ļoti reti Nav zināmi:	akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS) (skatīt 4.4. apakšpunktu) respiratorais distress (ieskaitot pneimonītu un plaušu tūsku)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Nav zināmi:	pankreatīts, anoreksija, caureja, aizcietējums, kuņģa kairinājums, sialadenīts, apetītes zudums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	intersticiāls nefrīts, nieru disfunkcija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, toksiskā epidermālā nekrolīze, nekrotizējošais angīts (vaskulīts, ādas vaskulīts), sarkanai vilkēdei līdzīgas reakcijas uz ādas, sarkanās vilkēdes ādas formas paasinājums, fotosensitivitātes reakcijas, izsitumi, nātrene
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	Nav zināmi:	vājums, muskuļu spazmas
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	posturāla hipotensija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Nav zināmi:	drudzis
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	dzelte (intrahepatiskā holestatiskā dzelte)
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	Nav zināmi:	depresija, miega traucējumi
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>	Nav zināmi:	nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma)

Nemelanomas ādas vēzis: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas atkarīgie hidrohlortiazīda blakusefekti (īpaši elektrolītu līdzsvara traucējumi) var pieaugt, palielinot hidrohlortiazīda devu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Nav pieejama specifiska informācija par CoAprovel pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ārstēšanas metodes atkarīgas no laika kopš zāļu lietošanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna koncentrācija serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī, ātri nodrošinot sāļu un šķidruma aizstājterapiju.

Raksturīgākās irbesartāna pārdozēšanas izpausmes ir hipotensija un tahikardija; var rasties arī bradikardija.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmiju, hipohlorēmiju un hiponatrēmiju) un dehidratāciju, ko izraisa pārmērīga diurēze. Biežākās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmija var izraisīt muskuļu spazmas un/vai pastiprināt sirds aritmijas, ko izraisa vienlaikus sirds glikozīdu vai atsevišķu antiaritmisko līdzekļu lietošana.

Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Nav noskaidrots, cik lielā mērā ar hemodialīzi tiek izvadīts hidrohlortiazīds.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna-II antagonisti, kombinācijas.  
ATĶ kods: C09DA04.

#### Darbības mehānisms

CoAprovel ir angiotensīna-II receptoru antagonista irbesartāna un tiazīdu grupas diurētika hidrohlortiazīda kombinēts preparāts. Šo sastāvdaļu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīva darbība, kas mazina asinsspiedienu lielākā mērā nekā katra aktīvā viela atsevišķi.

Irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT1 apakštipa) antagonists. Domājams, ka tas bloķē visas AT1 receptoru mediētas angiotensīna-II ietekmes, neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT1) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās pacientiem bez elektrolītu līdzsvara traucējumu riska, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Irbesartāns neinhibē AKE (kinināzi-II)-enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem. Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētisks līdzeklis. Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu antihipertensīvās darbības mehānisms pilnībā nav zināms. Tiazīdi ietekmē elektrolītu atpakaļuzsūkšanās mehānismus nieru kanāliņos, tieši palielinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā daudzumā. Hidrohlortiazīda diurētiskās darbības ietekmē mazinās plazmas tilpums, palielinās plazmas renīna aktivitāte, palielinās aldosterona sekrēcija, kas izraisa palielinātu kālija un bikarbonātu izdalīšanos ar urīnu un kālija koncentrācijas mazināšanos serumā. Jādomā, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas blokādes dēļ lietošana kopā ar irbesartānu novērš šo diurētiku izraisīto kālija zudumu. Lietojot hidrohlortiazīdu, diurēze tiek izraisīta 2 stundu laikā, maksimālais darbības efekts rodas pēc apmēram 4 stundām un darbība ilgst aptuveni 6-12 stundas.

Hidrohlortiazīda un irbesartāna kombinācija, lietojot terapeitiskās devas robežās, rada no devas atkarīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos. Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami uzlabot tikai ar 300 mg irbesartāna, 12,5 mg hidrohlortiazīda devas pievienošana 300 mg irbesartānam reizi dienā izraisīja turpmāku, ar placebo salīdzinātu diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par

6,1 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohloriazīda kombinācijas lietošana izraisīja kopumā no placebo atšķirīgu sistoliskā/diastoliskā spiediena pazemināšanos par maksimāli 13,6/11,5 mmHg.

Ierobežoti klīniskie dati (7 no 22 pacientiem) liek domāt, ka pacienti, kuriem 300 mg/12,5 mg kombinācija nav pietiekami efektīva, var iegūt labu efektu saņemot 300 mg/25 mg. Tādiem pacientiem novēroja asinsspiediena pazeminošā efekta palielinājumu gan sistoliskajam asinsspiedienam (*SBP*), gan diastoliskajam asinsspiedienam (*DBP*) (attiecīgi 13,3 un 8,3 mmHg).

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes hipertensiju 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohloriazīda lietošana reizi dienā izraisīja ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos vidēji par 12,9/6,9 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). Maksimālā iedarbība tika sasniegta pēc 3-6 stundām. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohloriazīda lietošana reizi dienā radīja ilgstošu asinsspiediena pazemināšanos 24 stundu laikā ar vidēju, no placebo atšķirīgu (24 stundu laikā) sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 15,8/10,0 mmHg. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, CoAprovel 150 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālai koncentrācijai bija 100%. Ārsta vizīšu laikā ar manšeti mērītā CoAprovel 150 mg/12,5 mg un CoAprovel 300 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālai bija attiecīgi 68% un 76%. Šai ietekmei 24 stundu laikā netika novērota pārmērīga asinsspiediena pazemināšana maksimālās koncentrācijas gadījumā un tā atbilst drošai un efektīvai asinsspiediena pazemināšanai, lietojot zāles reizi dienā.

Pacientiem, kam asinsspiedienu neizdevās kontrolēt ar tikai 25 mg hidrohloriazīda, irbesartāna pievienošana radīja papildus, ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos vidēji par 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartāna un hidrohloriazīda kombinācijas asinsspiedienu mazinošā ietekme parādās pēc pirmās devas un saglabājas 1-2 nedēļas, maksimālā iedarbība rodas pēc 6-8 nedēļām. Pētījumos ar ilgstošu novērošanas periodu, irbesartāna/hidrohloriazīda iedarbība saglabājās vienu gadu ilgi. Lai gan nav veikti specifiski pētījumi ar CoAprovel, atsitiens fenomens (saistībā ar hipertensiju) nav novērots nedz ar irbesartānu, nedz ar hidrohloriazīdu.

Nav pētīta irbesartāna un hidrohloriazīda kombinācijas ietekme uz saslimstību un mirstību. Epidemioloģiskos pētījumos pierādīts, ka ilgstoša terapija ar hidrohloriazīdu mazina kardiovaskulāras saslimstības un mirstības risku.

Atbildes reakciju pret CoAprovel neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citus renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošus medicīniskos produktus, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildes reakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohloriazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildes reakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā citu rasu pacientiem.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

CoAprovel kā sākumterapijas efektivitāte un drošums smagas pakāpes hipertensijas gadījumā (pēc definīcijas (DASS) diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī  $\geq 110$  mmHg) tika novērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultklā, aktīvās vielas-kontrolētā, 8 nedēļu, paralēlu grupu pētījumā. Kopumā 697 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 ārstēšanai vai nu ar irbesartānu/hidrohloriazīdu 150 mg/12,5 mg, vai ar irbesartānu 150 mg, un sistemātiski paātrināti titrējot (pirms atbildes reakcijas noteikšanas uz zemākajām devām) pēc vienas nedēļas attiecīgi uz irbesartānu/hidrohloriazīdu 300 mg/25 mg vai irbesartānu 300 mg.

Pētījumā piedalījās 58% vīriešu. Pacientu vidējais vecums bija 52,5 gadi, 13% bija  $\geq 65$  gadus veci un tikai 2% bija  $\geq 75$  gadus veci. Divpadsmit procentiem (12%) pacientu bija diabēts, 34% pacientu bija hiperlipidēmija un visbiežāk sastopamais kardiovaskulārais stāvoklis bija stabila stenokardija, ko novēroja 3,5% pacientu.

Šī pētījuma primārais mērķis bija salīdzināt ārstēšanas 5. nedēļā to pacientu īpatsvaru, kuru diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī bija kontrolēts (diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī < 90 mmHg). Četrdesmit septiņiem procentiem (47,2%) pacientu ar zāļu kombināciju panāca diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanos < 90 mmHg, salīdzinājumā ar 33,2% pacientu ar irbesartānu ( $p = 0,005$ ). Vidējais sākuma asinsspiediens bija aptuveni 172/113 mmHg katrā ārstēšanas grupā un sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanās piecās nedēļās bija par 30,8/24,0 mmHg un 21,1/19,3 mmHg attiecīgi irbesartāna/hidrohlortiazīda un irbesartāna grupās ( $p < 0,0001$ ).

Blakusparādību veids un biežums pacientiem, kurus ārstēja ar zāļu kombināciju bija līdzīgs kā blakusparādību profils pacientiem ar monoterapiju. 8 nedēļu ārstēšanas laikā netika ziņots par sinkopes gadījumiem vienā vai otrā ārstēšanas grupā. Tika ziņots par tādiem nevēlamām notikumiem kā hipotensija 0,6% un 0% pacientu un reibonis 2,8% un 3,1% pacientu, attiecīgi kombinēto zāļu un monoterapijas grupās.

### Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejausīnātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem. ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

*Nemelanomas ādas vēzis*: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva  $\geq 50\,000$  mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR – odds ratio*) 1,29 (95 % TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95 % TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un



hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontroles gadījumiem, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95 % TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu (~25 000 mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas (~100 000 mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaikus hidrohlortiazīda un irbesartāna lietošana neietekmēja abu šo zāļu farmakokinētiku.

### Uzsūkšanās

Irbesartāns un hidrohlortiazīds ir perorāli aktīvi līdzekļi un to darbībai nav nepieciešama bioloģiska pārveidošana. Pēc perorālas CoAprovel lietošanas irbesartāna un hidrohlortiazīda absolūtā bioloģiskā pieejamība ir attiecīgi aptuveni 60-80% un 50-80%. Uzturs neietekmē CoAprovel bioloģisko pieejamību. Maksimālā koncentrācija plazmā irbesartānam rodas 1,5-2 stundas pēc perorālas lietošanas un hidrohlortiazīdam pēc 1-2,5 stundām.

### Izkliede

Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 96% irbesartāna, niecīga daļa saistās ar asins šūnām. Irbesartāna izkļiedes tilpums ir 53-93 litri. Ar plazmas olbaltumvielām saistās 68% hidrohlortiazīda, un tā šķīstamais izkļiedes tilpums ir 0,83-1,14 l/kg.

### Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika. Lietojot par 600 mg lielāku devu, novēro mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; šīs atradnes mehānisms nav zināms. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 stundas. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā novērota neliela irbesartāna uzkrāšanās plazmā (< 20%). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperioda un uzkrāšanās atšķirības nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un  $C_{max}$  bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem ( $\geq 65$  g.v.) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais pusperiods būtiski nemainījās. Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo. Hidrohlortiazīdam novērotais vidējais eliminācijas pusperiods bija 5-15 stundu robežās.

### Biotransformācija

Pēc perorālas vai intravenozas  $^{14}C$  irbesartāna ievades 80-85% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas saistīta ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās konjugācijas ar glikuronīdu un oksidēšanās ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir niecīga nozīme.

### Eliminācija

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai intravenozas  $^{14}C$  irbesartāna lietošanas aptuveni 20% radioaktīvās vielas konstatēta urīnā un atlikusi daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā. Hidrohlortiazīds nemetabolizējas, bet strauji tiek izvadīts caur nierēm. 24 stundu laikā nemainītā veidā izdalās vismaz 61% no perorāli lietotas devas. Hidrohlortiazīds šķērso placentāro barjeru, bet ne hematoencefālisko barjeru, tas izdalās mātes pienā.

## Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar pavājinātu nieru darbību vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Pacienti ar kreatinīna klīrensu < 20 ml/min novērota hidrohlortiazīda eliminācijas pusperioda palielināšanās līdz 21 stundai.

## Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem pētījumi nav veikti.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Irbesartāns/hidrohlortiazīds

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas iespējamā toksiskā ietekme pēc perorālas lietošanas tika vērtēta žurkām un makaka sugas pērtiķiem līdz 6 mēnešus ilgus pētījumos. Lietojot devas, kas atbilst terapeitiskām devām cilvēkam, toksiskas izpausmes netika novērotas.

Žurkām un makaka sugas pērtiķiem, kas saņēma irbesartāna/hidrohlortiazīda kombināciju ar 10/10 un 90/90 mg/kg devu dienā, tika novērotas turpmāk norādītās pārmaiņas, ko novēroja arī atsevišķi kādai no zālēm un/vai kas radās sekundāri pēc asinsspiediena pazemināšanas (netika novērota nozīmīga toksiska mijiedarbība):

- pārmaiņas nierēs, kam raksturīga neliela urīnvielas un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā un jukstaglomerulārā aparāta hiperplāzija/hipertrofija, kas ir tiešas sekas irbesartāna mijiedarbībai ar renīna-angiotensīna sistēmu;
- neliela eritrocītu raksturlielumu (eritrocītu skaita, hemoglobīna un hematokrīta) mazināšanās;
- 6 mēnešus ilgā toksicitātes pētījumā, lietojot 90 mg/kg irbesartāna dienā, 90 mg/kg hidrohlortiazīda dienā un 10/10 mg/kg irbesartāna/hidrohlortiazīda dienā, dažām žurkām novēroja kuņģa gļotādas krāsas maiņu, čūlas un fokālu nekrozi. Šie bojājumi netika novēroti makaka sugas pērtiķiem;
- hidrohlortiazīda izraisīta kālija līmeņa pazemināšanās serumā, kas daļēji tika novērsta, lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar irbesartānu.

Lielākā daļa iepriekš minēto blakusparādību rodas irbesartāna farmakoloģiskās darbības dēļ (angiotensīna-II inducētas kavētas renīna izdalīšanās bloķēšana un renīnu producējošo šūnu stimulācija) un tās novēro arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Šīm atradnēm nav lielas nozīmes, lietojot irbesartāna/hidrohlortiazīda terapeitiskās devas cilvēkam.

Nav novērota teratogēniska ietekme žurkām, lietojot irbesartāna un hidrohlortiazīda kombināciju ar devām, kas radīja toksisku ietekmi uz mātītes organismu. Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz auglību nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem, jo nav novērota nevēlama ietekme uz auglību dzīvniekiem vai cilvēkam, lietojot irbesartānu vai hidrohlortiazīdu monoterapijā. Tomēr cits angiotensīna-II antagonists, ko lietoja monoterapijā pētījumos ar dzīvniekiem, ietekmēja auglības raksturlielumus. Šīs atradnes tika novērotas arī ar mazākām šā angiotensīna-II antagonista devām, lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu.

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijai nav pierādīta mutagēniska vai klastogēniska ietekme. Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas kancerogēniskā ietekme nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem.

#### Irbesartāns

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Neklīniskos drošuma pētījumos lielas irbesartāna devas ( $\geq 250$  mg/kg dienā žurkām un  $\geq 100$  mg/kg dienā makaka sugas pērtiķiem) mazināja sarkano asinsšūnu raksturlielumus (eritrocītu skaitu,

hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas ( $\geq 500$  mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un makaka sugas pērtiņiem izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna koncentrāciju plazmā), ko uzskata par zāļu hipotensīvās iedarbības sekundāru ietekmi, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām  $\geq 90$  mg/kg preparāta dienā un makaka sugas pērtiņiem  $\geq 10$  mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku mātītēm un tēviņiem netika novērota ietekme uz fertilitāti un vairošanās spējām, pat lietojot perorālas irbesartāna devas, kas radīja zināmu toksicitāti vecākiem (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tai skaitā nāvi, lietojot vislielāko devu. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeņu, implantēto embriju vai dzīvi dzimušo augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju dzīvildzi, attīstību vai vairošanās spējas. Pētījumos ar dzīvniekiem radioiezīmēts irbesartāns konstatēts žurku un trušu augļos. Irbesartāns izdalās pienā žurkām laktācijas periodā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blādiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītēm, lietojot stipri toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

### Hidrohlortiazīds

Dažos eksperimentālos modeļos iegūti neviennozīmīgi pierādījumi par genotoksisku vai kancerogēnu ietekmi.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliska celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hipromeloze

Silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze

Titāna dioksīds

Makrogols 3000

Dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais

Karnaubas vasks

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Kastīte ar 14 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 28 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 30 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 84 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 90 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 98 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 x 1 apvalkotām tableti PVH/PVDH/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francija

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/98/086/011-015

EU/1/98/086/021

EU/1/98/086/029

EU/1/98/086/032

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 15. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 15. oktobris

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CoAprovel 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg irbesartāna (irbesartanum) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazidum).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 89,5 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Dzeltensārta, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2876 otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

Šī fiksētas devas zāļu kombinācija indicēta pieaugušajiem pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar irbesartāna vai hidrohlortiazīda monoterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

CoAprovel jālieto vienu reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Var ieteikt atsevišķas zāļu sastāvdaļas (t.i., irbesartāna un hidrohlortiazīda) devas titrēšanu.

Kad klīniski nepieciešams, var apsvērt tiešu terapijas maiņu no monoterapijas uz fiksētu kombināciju:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar hidrohlortiazīda vai 150 mg irbesartāna monoterapiju;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar 300 mg irbesartāna vai CoAprovel 150/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Lielākas par 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas reizi dienā nav ieteicams lietot.

Ja nepieciešams, CoAprovel var lietot kopā ar citu antihipertensīvu līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

## Īpašas pacientu grupas

### *Nieru darbības traucējumi*

Hidrohlortiazīda sastāvdaļas dēļ CoAprovel neiesaka lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min). Šai pacientu grupai priekšroka dodama cilpas diurētiskiem līdzekļiem nevis tiazīdiem. Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir  $\geq 30$  ml/min, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

CoAprovel nav indicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību tiazīdi jālieto piesardzīgi. Pacientiem ar viegli vai vidēji smagu pavājinātu aknu darbību CoAprovel deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem CoAprovel deva nav jāpielāgo.

### *Pediatriskā populācija*

CoAprovel nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pierādīts drošums un efektivitāte. Dati nav pieejami.

## Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (hidrohlortiazīds ir sulfonamīda atvasinājums).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalcēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi, aknu ciroze un holestāze.
- CoAprovel vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm kontraindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Hipotensija - Pacienti ar šķidruma deficītu: CoAprovel lietošana retos gadījumos izraisīja simptomātisku hipotensiju pacientiem ar hipertensiju bez citiem hipotensijas riska faktoriem. Simptomātiska hipotensija var rasties pacientiem ar šķidruma un/vai nātrija deficītu, ko izraisījusi intensīva diurētisko līdzekļu terapija, samazināta sāls uzņemšana ar uzturu, caureja vai vemšana. Šie stāvokļi jākorrigē pirms CoAprovel terapijas sākšanas.

Nieru artērijās stenoze - Renovaskulāra hipertensija: smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks palielinās, ja pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošās nieres artērijās stenozi ārstē ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem. Kaut gan par to nav ziņots, lietojot CoAprovel, tomēr iespējama līdzīga ietekme.

Pavājināta nieru darbība un nieru transplantācija: lietojot CoAprovel pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, ieteicams periodiski kontrolēt kālija, kreatinīna un urīnskābes koncentrāciju serumā. Nav pieredzes par CoAprovel lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere. CoAprovel nedrīkst lietot

pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacienti ar pavājinātu nieru darbību var rasties tiazīdu grupas diurētiku izraisīta azotēmija. Pacienti ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir  $\geq 30$  ml/min, deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30$  ml/min, bet < 60 ml/min) šī fiksētās devas kombinācija jālieto piesardzīgi.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde: ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Pavājināta aknu darbība: pacientiem ar pavājinātu aknu darbību vai progresējošu aknu slimību tiazīdi jālieto piesardzīgi, jo nelielas šķidrums un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komu. Nav klīniskas pieredzes par CoAprovel lietošanu pacientiem ar pavājinātu aknu darbību.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildes reakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ CoAprovel lietošana nav ieteicama.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno sistēmu: tiazīda terapija var ietekmēt glikozes toleranci. Tiazīdu terapijas laikā var manifestēties latents cukura diabēts. Irbesartāns var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar cukura diabētu. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar insulīnu vai pret diabēta līdzekļiem jāapsver atbilstoša glikozes līmeņa kontrole asinīs; var būt nepieciešama insulīna vai pret diabēta līdzekļu devas pielāgošana, kad tas paredzēts (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tiazīdu grupas diurētiku terapija izraisīja holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos; taču 12,5 mg devai, ko satur CoAprovel, novērota minimāla ietekme vai tās nebija vispār. Atsevišķiem pacientiem, kas saņem tiazīdu terapiju, var rasties hiperurikēmija vai akūta podagra.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi: tāpat kā visiem pacientiem, kas saņem diurētisku terapiju, ik pēc noteikta laika jāveic regulāra seruma elektrolītu līmeņa pārbaude.

Tiazīdi, arī hidrohlortiazīds, var izraisīt šķidrums vai elektrolītu līdzsvara traucējumus (hipokaliēmiju, hiponatriēmiju un hipohlorēmisku alkalozu). Šķidrums vai elektrolītu līdzsvara traucējumu brīdinājuma pazīmes ir sausa mute, slāpes, nespēks, letarģija, miegainība, nemiers, sāpes vai krampji muskuļos, muskuļu vājums, hipotensija, oligūrija, tahikardija un kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša vai vemšana.

Lai gan terapijas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem var attīstīties hipokaliēmija, vienlaikus terapija ar irbesartānu var mazināt diurētiku radītu hipokaliēmiju. Tās risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pastiprinātu diurēzi, pacientiem, kas perorāli nepietiekami lieto elektrolītus, un pacientiem ar vienlaikus kortikosteroīdu vai AKTH terapiju. No otras puses, CoAprovel sastāvdaļas irbesartāna dēļ var rasties hiperkaliēmija, īpaši nieru darbības traucējumu un/vai sirds mazspējas un cukura diabēta gadījumā. Pacientiem ar risku ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā. Kālijsaudzējošas diurētikas, kālija līdzekļi vai kāliju saturoši sāls aizstājēji vienlaikus ar CoAprovel jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav novērots, ka irbesartāns mazinātu vai novērstu diurētiku izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīda deficīts parasti ir vieglas pakāpes un tam nav nepieciešama ārstēšana.

Tiazīdi var mazināt kalcija izdalīšanos ar urīnu un izraisīt intermitējošu un vieglu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Nozīmīga hiperkalcēmija var liecināt par slēptu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu funkcionālo testu veikšanas tiazīdu lietošana jāpārtrauc.

Pierādīts, ka tiazīdi pastiprina magnija izdalīšanos ar urīnu, kas var izraisīt hipomagnēmiju.

Hipoglikēmija: CoAprovel var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar diabētu. Ja pacienti tiek ārstēti ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem, jāapsver adekvāta glikozes līmeņa asinīs kontrole; atbilstošu indikāciju gadījumā var būt nepieciešama insulīna vai pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Litījs: nav ieteicams lietot litiju kombinācijā ar CoAprovel (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antidopīngas tests: hidrohloriazīds, kas ir šo zāļu sastāvā, var radīt pozitīvu antidopīngas testa analītisko rezultātu.

Vispārēji traucējumi: pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir galvenokārt atkarīgi no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu, var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, vai retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvus līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohloriazīdu pacientiem var rasties neatkarīgi no tā, vai anamnēzē ir alerģija vai bronhiālā astma, bet vairāk iespējamas tiem, kam ir šāda anamnēze.

Lietojo tiazīdu diurētikas, novērota sistēmiskās sarkanās vilkēdes aktivizēšanās vai paasinājums. Ir ziņots par fotosensitivitātes reakcijām saistībā ar tiazīdu diurētikām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja terapijas laikā parādās fotosensitivitātes reakcijas, terapiju ieteicams pārtraukt. Ja ārstēšanu ar diurētiku ir nepieciešams atsākt, ieteicams aizsargāt saulei vai mākslīgiem UV stariem pakļautās ķermeņa daļas.

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāztītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Dzīslenes izsvīdums, akūta miopija un akūta sekundāra slēgta kakta glaukoma: sulfanilamīdi vai to atvasinājumi var izraisīt idiosinkrātisku reakciju, kas savukārt var izraisīt dzīslenes izsvīdumu ar redzes lauka defektu, pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukomu. Lai gan hidrohloriazīds ir sulfanilamīdu grupas viela, līdz šim tā lietošanas laikā akūta slēgta kakta glaukoma ir aprakstīta tikai retos gadījumos. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Akūta slēgta kakta glaukoma, kas netiek ārstēta, var izraisīt paliekošu redzes zudumu. Pirmais terapeitiskais pasākums ir pēc iespējas drīzāka preparāta lietošanas pārtraukšana. Ja joprojām nav iespējams kontrolēt intraokulāro spiedienu, var būt jāapsver tūlītējas konservatīvas vai ķirurģiskas ārstēšanas nepieciešamība. Akūtas slēgta kakta glaukomas attīstības riska faktori var būt sulfanilamīdu vai penicilīnu izraisīta alerģija anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).



## Palīgvielas

CoAprovel 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai.

Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējamais nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacientiem, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

## Akūta respiratorā toksicitāte

Ļoti retos gadījumos pēc hidrohlortiazīda lietošanas ziņots par akūtu respiratoro toksicitāti, tostarp akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS). Plaušu tūska parasti attīstās dažu minūšu līdz stundu laikā pēc hidrohlortiazīda lietošanas. Simptomu rašanās brīdī ir aizdusa, drudzis, plaušu bojājums un hipotensija. Ja ir aizdomas par ARDS diagnozi, CoAprovel lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot pacienti, kuriem iepriekš ir bijis ARDS pēc hidrohlortiazīda lietošanas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Citi antihipertensīvie līdzekļi: vienlaikus lietoti citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt CoAprovel antihipertensīvo darbību. Irbesartāns un hidrohlortiazīds (līdz 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas) ir droši lietots kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, arī kalcija kanālu blokatoriem un beta adrenoblokatoriem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt šķidruma deficītu un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar irbesartānu ar vai bez tiazīda grupas diurētiskām, ja vien šķidruma deficīts nav iepriekš koriģēts.

Aliskirēnu saturošas zāles vai AKE inhibitori: klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Litiji: lietojot vienlaikus litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti. Papildus tam, tiazīdi mazina litija nieru klīrensu, tādēļ CoAprovel varētu palielināt litija toksicitātes risku. Līdz ar to litija un CoAprovel kombināciju nav ieteicams lietot (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Zāles, kas ietekmē kālija līmeni: hidrohlortiazīda kāliju izvadošā ietekme mazinās, pateicoties irbesartāna kālij saudzējošai darbībai. Tomēr gaidāms, ka šo hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā pastiprinās citas zāles, kas izraisa kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citas kālijurētiskas diurētikas, caurejas līdzekļi, amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīna nātrija sāls). No

otras puses, ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, vienlaikus lietošana ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija līdzekļiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīna nātrija sāļi), var paaugstināt kālija līmeni serumā. Riska grupas pacientiem nepieciešams atbilstoši monitorēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā: lietojot CoAprovel kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā (piemēram, sirds glikozīdiem, antiaritmiskiem līdzekļiem), ieteicams periodiski kontrolēt kālija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna-II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, arī angiotensīna-II antagonistu lietošana vienlaikus ar NSPL var sekmēt nieru mazspējas risku, tostarp varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija līmeņa serumā paaugstināšanos, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru darbību. Šāda kombinācija jālieto piesardzīgi, sevišķi vecāka gadagājuma pacientiem. Jānodrošina adekvāta hidratācija un jādomā par nieru funkcijas kontroli, terapiju uzsākot un tās laikā.

Repaglinīds: irbesartāns var inhibēt OATP1B1. Klīniskā pētījumā novēroja, ka irbesartāns, lietots 1 stundu pirms repaglinīda (OATP1B1 substrāta), palielināja repaglinīda  $C_{max}$  un AUC attiecīgi 1,8 reizes un 1,3 reizes. Citā pētījumā, abas zāles lietojot vienlaicīgi, nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota. Līdz ar to var būt nepieciešams pielāgot pret diabēta terapijas, piemēram, repaglinīda, devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību: klīniskos pētījumos hidrohlortiazīds neietekmēja irbesartāna farmakokinētiku. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgu farmakokinētisku vai farmakodinamisku mijiedarbību, ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktoru, piemēram rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās, ja to vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

Papildus informācija par hidrohlortiazīda mijiedarbību: lietojot vienlaikus, ar tiazīdu grupas diurētiskām var mijiedarboties turpmāk norādītās zāles:

*Alkohols:* var pastiprināties ortostatiska hipotensija.

*Pret diabēta līdzekļi (perorālie līdzekļi un insulīns):* var būt jāpielāgo pret diabēta līdzekļu devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Kolestiramīns un kolestipola sveķi:* hidrohlortiazīda uzsūkšanās var tikt kavēta anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē. CoAprovel jālieto vismaz vienu stundu pirms vai četras stundas pēc šo zāļu lietošanas.

*Kortikosteroīdi, AKTH:* var pastiprināties elektrolītu deficīts, īpaši hipokaliēmija.

*Sirds glikozīdi:* tiazīdu izraisīta hipokalēmija vai hipomagnēmija veicina sirds glikozīdu izraisītas sirds aritmijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi:* nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana dažiem pacientiem var mazināt tiazīdu grupas diurētiku diurētisko, nātrijurētisko un antihipertensīvo iedarbību.

*Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenālīns):* asinsspiedienu paaugstinošu amīnu ietekme var mazināties, taču ne tik lielā mērā, lai izslēgtu to lietošanu.

*Nedepolarizējoši skeleta muskuļu relaksanti (piemēram, tubokurarīns):* hidrohlortiazīds var pastiprināt nedepolarizējošu skeleta muskulatūras relaksantu darbību.

*Zāles pret podagru:* var būt jāpielāgo pretpodagras zāļu devas, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Vienlaikus lietošana ar tiazīdu grupas diurētiskām var palielināt paaugstinātas jutības reakciju biežumu pret allopurinolu.

*Kalcija sāļi:* tiazīdu grupas diurētiskas, mazinot kalcija izdalīšanos, var palielināt tā līmeni serumā. Ja nepieciešams ordinēt kalcija preparātus vai kalciju aizturošas zāles (piemēram, D vitamīna terapiju), jākontrolē kalcija līmenis serumā un atbilstoši jāpielāgo kalcija deva.

*Karbamazepīns:* vienlaicīga karbamazepīna un hidrohlortiazīda lietošana saistīta ar simptomātiskas hiponatriēmijas risku. Lietojot šo kombināciju, jākontrolē elektrolītu līmenis. Ja iespējams, jālieto citas grupas diurētiskie līdzekļi.

*Citas mijiedarbības:* tiazīdi var pastiprināt beta blokatoru un diazoksīda hiperglikēmisko iedarbību. Antiholīnērgiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, beperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētiku bioloģisko pieejamību, pazeminot kuņģa un zarnu trakta motilitāti un kuņģa iztukšošanās ātrumu. Tiazīdi var palielināt amantadīna izraisītu blakusparādību risku. Tiazīdi var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izdalīšanos caur nierēm un pastiprināt to nomācošo ietekmi uz kaulu smadzenēm.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

##### *Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)*

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontraindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
---

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārārstītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

##### *Hidrohlortiazīds*

Pieredze par hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā, īpaši pirmajā trimestrī, ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami. Hidrohlortiazīds šķērso placentas barjeru. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrajā un trešajā trimestrī var ietekmēt augļa-placentāro asinsriti un izraisīt nelabvēlīgu iedarbību auglim un jaundzimušajam, piemēram, dzelti, elektrolītu līdzsvara traucējumus un trombocitopēniju.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot grūtnieču tūskas, grūtnieču hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, jo pastāv plazmas tilpuma samazināšanās un placentas hipoperfūzijas risks un netiek labvēlīgi ietekmēta slimības gaita.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot esenciālās hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņēmums ir reti gadījumi, kad nav iespējama cita terapija.

Tā kā CoAprovel satur hidrohlortiazīdu, to neiesaka lietot pirmā grūtniecības trimestra laikā. Jāpāriet uz piemērotu alternatīvu ārstēšanu pirms plānotās grūtniecības.

### Barošana ar krūti

#### *Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)*

Tā kā informācija par CoAprovel lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, CoAprovel lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispārāzītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaini.

Nav zināms, vai irbesartāns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati par žurkām liecina, ka irbesartāns vai tā metabolīti izdalās pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

#### *Hidrohlortiazīds*

Hidrohlortiazīds nelielos daudzumos izdalās cilvēka pienā. Lielu tiazīdu devu lietošana, kas izraisa intensīvu diurēzi, var samazināt piena veidošanos. CoAprovel lietošana zīdīšanas perioda laikā nav ieteicama. Ja CoAprovel lieto zīdīšanas perioda laikā, jālieto pēc iespējas mazākas devas.

### Fertilitāte

Irbesartānam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti ārstētām žurkām un viņu pēcnācējiem līdz devām, kuru lietošana radīja pirmās toksicitātes pazīmes vecākiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pamatojoties uz farmakodinamiskajām īpašībām, maz ticams, ka CoAprovel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt hipertensijas ārstēšanas laikā var rasties reibonis vai nogurums.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācija

No 898 pacientiem ar hipertensiju, kuri placebo kontrolētos klīniskos pētījumos saņēma dažādas irbesartāna/hidrohlortiazīda devas (robežās no 37,5 mg/6,25 mg līdz 300 mg/25 mg), 29,5% pacientu novēroja blakusparādības. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija reibonis (5,6%), nespēks (4,9%), slikta dūša/vemšana (1,8%) un urinēšanas traucējumi (1,4%). Turklāt klīniskos pētījumos bieži novēroja arī urīnvielas slāpekļa pieaugumu asinīs (BUN) (2,3%), kreatinīna kināzes (1,7%) un kreatinīna (1,1%) palielināšanās asinīs.

1. tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas novērotas spontānos ziņojumos un placebo kontrolētos pētījumos.

Tālāk minēto blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

<b>1. tabula:</b> Blakusparādības placebo kontrolētos pētījumos un spontānos ziņojumos		
<i>Izmeklējumi:</i>	Bieži:	urīnvielas slāpekļa pieaugums asinīs (BUN), kreatinīna un kreatinīna kināzes palielināšanās asinīs
	Retāk:	samazinās kālija un nātrija līmenis serumā
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Retāk:	sinkope, hipotensija, tahikardija, tūska
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	reibonis
	Retāk:	ortostatiskais reibonis
	Nav zināmi:	galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Nav zināmi:	tinnīts
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Nav zināmi:	klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Bieži:	slikta dūša/vemšana
	Retāk:	caureja
	Nav zināmi:	dispepsija, disgeizija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Bieži	urīnēšanas traucējumi
	Nav zināmi:	nieru funkciju pasliktināšanās, ieskaitot atsevišķus nieru mazspējas gadījumus riska pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Retāk:	pietūkušas ekstremitātes
	Nav zināmi:	artralģija, mialģija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hiperkaliēmija, hipoglikēmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	pietvīkums
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Bieži:	nespēks
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	paaugstinātas jutības reakciju gadījumi kā angioedēma, izsitumi, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	dzelte
	Nav zināmi:	hepatīts, patoloģiska aknu darbība
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	Retāk:	seksuālā disfunkcija, libido izmaiņas

Papildus informācija par atsevišķām zāļu sastāvdaļām: papildus nevēlamām blakusparādībām, kas uzskaitītas iepriekš kombinētam preparātam, CoAprovel iespējamas arī blakusparādības, kas iepriekš novērotas atsevišķi kādai no aktīvajām vielām. 2. un 3. tabula izklāsta blakusparādības, kas ziņotas par atsevišķiem CoAprovel komponentiem.

<b>2. tabula:</b> Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot <b>irbesartānu</b> monoterapijā.		
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anēmija, trombocitopēnija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Retāk:	sāpes krūtīs
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktisko šoku
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hipoglikēmija

**3. tabula:** Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot **hidrohlortiazīdu** monoterapijā.

<i>Izmeklējumi:</i>	Nav zināmi:	elektrolītu līdzsvara traucējumi (ieskaitot hipokaliēmiju un hiponatriēmiju, skatīt 4.4. apakšpunktu), hiperurikēmija, glikozūrija, hiperglikēmija, holesterīna un triglicerīdu pieaugums
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	sirds aritmijas
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	aplastiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija/agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	vertigo, parestēzija, neskaidra sajūta galvā, nemiers
<i>Acu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	pārejoša neskaidra redze, ksantopsija, akūta miopija un sekundāra akūta slēgta kakta glaukoma, dzīslenes izsvīdums
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Ļoti reti Nav zināmi:	akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS) (skatīt 4.4. apakšpunktu) respiratorais distress (ieskaitot pneimonītu un plaušu tūsku)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Nav zināmi:	pankreatīts, anoreksija, caureja, aizcietējums, kuņģa kairinājums, sialadenīts, apetītes zudums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	intersticiāls nefrīts, nieru disfunkcija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, toksiskā epidermālā nekrolīze, nekrotizējošais angīts (vaskulīts, ādas vaskulīts), sarkanai vilkēdei līdzīgas reakcijas uz ādas, sarkanās vilkēdes ādas formas paasinājums, fotosensitivitātes reakcijas, izsitumi, nātrene
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	Nav zināmi:	vājums, muskuļu spazmas
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	posturāla hipotensija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Nav zināmi:	drudzis
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	dzelte (intrahepatiskā holestatiskā dzelte)
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	Nav zināmi:	depresija, miega traucējumi
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>	Nav zināmi:	nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma)

Nemelanomas ādas vēzis: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas atkarīgie hidrohlortiazīda blakusefekti (īpaši elektrolītu līdzsvara traucējumi) var pieaugt, palielinot hidrohlortiazīda devu.

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Nav pieejama specifiska informācija par CoAprovel pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ārstēšanas metodes atkarīgas no laika kopš zāļu lietošanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna koncentrācija serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī, ātri nodrošinot sāļu un šķidrums aizstājterapiju.

Raksturīgākās irbesartāna pārdozēšanas izpausmes ir hipotensija un tahikardija; var rasties arī bradikardija.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmiju, hipohlorēmiju un hiponatriēmiju) un dehidratāciju, ko izraisa pārmērīga diurēze. Biežākās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmija var izraisīt muskuļu spazmas un/vai pastiprināt sirds aritmijas, ko izraisa vienlaikus sirds glikozīdu vai atsevišķu antiaritmisko līdzekļu lietošana.

Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Nav noskaidrots, cik lielā mērā ar hemodialīzi tiek izvadīts hidrohlortiazīds.

## **5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna-II antagonisti, kombinācijas.  
ATĶ kods: C09DA04.

#### Darbības mehānisms

CoAprovel ir angiotensīna-II receptoru antagonista irbesartāna un tiazīdu grupas diurētikas hidrohlortiazīda kombinēts preparāts. Šo sastāvdaļu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīva darbība, kas mazina asinsspiedienu lielākā mērā nekā katra aktīvā viela atsevišķi.

Irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT1 apakštipa) antagonists. Domājams, ka tas bloķē visas AT1 receptoru mediētas angiotensīna-II ietekmes, neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT1) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās pacientiem bez elektrolītu līdzsvara traucējumu riska, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Irbesartāns neinhibē AKE (kinināzi-II)-enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem. Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētisks līdzeklis. Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu antihipertensīvās darbības mehānisms pilnībā nav zināms. Tiazīdi ietekmē elektrolītu atpakaļsūkšanās mehānismus nieru kanāliņos, tieši palielinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā daudzumā. Hidrohlortiazīda diurētiskās darbības ietekmē mazinās plazmas tilpums, palielinās plazmas renīna aktivitāte, palielinās aldosterona sekrēcija, kas izraisa palielinātu kālija un bikarbonātu izdalīšanos ar urīnu un kālija koncentrācijas mazināšanos serumā. Jādomā, ka renīna-angiotensīna-

aldosterona sistēmas blokādes dēļ lietošana kopā ar irbesartānu novērš šo diurētiku izraisīto kālija zudumu. Lietojot hidrohlortiazīdu, diurēze tiek izraisīta 2 stundu laikā, maksimālais darbības efekts rodas pēc apmēram 4 stundām un darbība ilgst aptuveni 6-12 stundas.

Hidrohlortiazīda un irbesartāna kombinācija, lietojot terapeitiskās devas robežās, rada no devas atkarīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos. Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami uzlabot tikai ar 300 mg irbesartāna, 12,5 mg hidrohlortiazīda devas pievienošana 300 mg irbesartānam reizi dienā izraisīja turpmāku, ar placebo salīdzinātu diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 6,1 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda kombinācijas lietošana izraisīja kopumā no placebo atšķirīgu sistoliskā/diastoliskā spiediena pazemināšanos par maksimāli 13,6/11,5 mmHg.

Ierobežoti klīniskie dati (7 no 22 pacientiem) liek domāt, ka pacienti, kuriem 300 mg/12,5 mg kombinācija nav pietiekami efektīva, var iegūt labu efektu saņemot 300 mg/25 mg. Tādiem pacientiem novēroja asinsspiediena pazeminošā efekta palielinājumu gan sistoliskajam asinsspiedienam (*SBP*), gan diastoliskajam asinsspiedienam (*DBP*) (attiecīgi 13,3 un 8,3 mmHg).

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes hipertensiju 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda lietošana reizi dienā izraisīja ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos vidēji par 12,9/6,9 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). Maksimālā iedarbība tika sasniegta pēc 3-6 stundām. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda lietošana reizi dienā radīja ilgstošu asinsspiediena pazemināšanos 24 stundu laikā ar vidēju, no placebo atšķirīgu (24 stundu laikā) sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 15,8/10,0 mmHg. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, CoAprovel 150 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālajai koncentrācijai bija 100%. Ārsta vizīšu laikā ar manšeti mērītā CoAprovel 150 mg/12,5 mg un CoAprovel 300 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālajai bija attiecīgi 68% un 76%. Šai ietekmei 24 stundu laikā netika novērota pārmērīga asinsspiediena pazemināšana maksimālās koncentrācijas gadījumā un tā atbilst drošai un efektīvai asinsspiediena pazemināšanai, lietojot zāles reizi dienā.

Pacientiem, kam asinsspiedienu neizdevās kontrolēt ar tikai 25 mg hidrohlortiazīda, irbesartāna pievienošana radīja papildus, ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos vidēji par 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas asinsspiedienu mazinošā ietekme parādās pēc pirmās devas un saglabājas 1-2 nedēļas, maksimālā iedarbība rodas pēc 6-8 nedēļām. Pētījumos ar ilgstošu novērošanas periodu, irbesartāna/hidrohlortiazīda iedarbība saglabājās vienu gadu ilgi. Lai gan nav veikti specifiski pētījumi ar CoAprovel, atsitienu fenomens (saistība ar hipertensiju) nav novērots nedz ar irbesartānu, nedz ar hidrohlortiazīdu.

Nav pētīta irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz saslimstību un mirstību. Epidemioloģiskos pētījumos pierādīts, ka ilgstoša terapija ar hidrohlortiazīdu mazina kardiovaskulāras saslimstības un mirstības risku.

Atbildes reakciju pret CoAprovel neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citus renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošus medicīniskos produktus, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildes reakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohlortiazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildes reakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā citu rasu pacientiem.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

CoAprovel kā sākumterapijas efektivitāte un drošums smagas pakāpes hipertensijas gadījumā (pēc definīcijas (DASS) diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī  $\geq 110$  mmHg) tika novērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultaklā, aktīvās vielas-kontrolētā, 8 nedēļu, paralēlu grupu pētījumā. Kopumā 697 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 ārstēšanai vai nu ar irbesartānu/hidrohlortiazīdu



150 mg/12,5 mg, vai ar irbesartānu 150 mg, un sistemātiski paātrināti titrējot (pirms atbildes reakcijas noteikšanas uz zemākajām devām) pēc vienas nedēļas attiecīgi uz irbesartānu/hidrohlortiazīdu 300 mg/25 mg vai irbesartānu 300 mg.

Pētījumā piedalījās 58% vīriešu. Pacientu vidējais vecums bija 52,5 gadi, 13% bija  $\geq 65$  gadus veci un tikai 2% bija  $\geq 75$  gadus veci. Divpadsmit procentiem (12%) pacientu bija diabēts, 34% pacientu bija hiperlipidēmija un visbiežāk sastopamais kardiovaskulārais stāvoklis bija stabila stenokardija, ko novēroja 3,5% pacientu.

Šī pētījuma primārais mērķis bija salīdzināt ārstēšanas 5. nedēļā to pacientu īpatsvaru, kuru diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī bija kontrolēts (diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī  $< 90$  mmHg). Četrdesmit septiņiem procentiem (47,2%) pacientu ar zāļu kombināciju panāca diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanos  $< 90$  mmHg, salīdzinājumā ar 33,2% pacientu ar irbesartānu ( $p = 0,005$ ). Vidējais sākuma asinsspiediens bija aptuveni 172/113 mmHg katrā ārstēšanas grupā un sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanās piecās nedēļās bija par 30,8/24,0 mmHg un 21,1/19,3 mmHg attiecīgi irbesartāna/hidrohlortiazīda un irbesartāna grupās ( $p < 0,0001$ ).

Blakusparādību veids un biežums pacientiem, kurus ārstēja ar zāļu kombināciju bija līdzīgs kā blakusparādību profils pacientiem ar monoterapiju. 8 nedēļu ārstēšanas laikā netika ziņots par sinkopes gadījumiem vienā vai otrā ārstēšanas grupā. Tika ziņots par tādiem nevēlamiem notikumiem kā hipotensija 0,6% un 0% pacientu un reibonis 2,8% un 3,1% pacientu, attiecīgi kombinēto zāļu un monoterapijas grupās.

#### Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejausīnātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem. ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

*Nemelanomas ādas vēzis*: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva  $\geq 50\,000$  mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR – odds ratio*) 1,29 (95 % TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95 % TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontroles gadījumiem, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95 % TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu (~25 000 mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas (~100 000 mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaikus hidrohlortiazīda un irbesartāna lietošana neietekmēja abu šo zāļu farmakokinētiku.

### Uzsūkšanās

Irbesartāns un hidrohlortiazīds ir perorāli aktīvi līdzekļi un to darbībai nav nepieciešama bioloģiska pārveidošana. Pēc perorālas CoAprovel lietošanas irbesartāna un hidrohlortiazīda absolūtā bioloģiskā pieejamība ir attiecīgi aptuveni 60-80% un 50-80%. Uzturs neietekmē CoAprovel bioloģisko pieejamību. Maksimālā koncentrācija plazmā irbesartānam rodas 1,5-2 stundas pēc perorālas lietošanas un hidrohlortiazīdam pēc 1-2,5 stundām.

### Izkliede

Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 96% irbesartāna, niecīga daļa saistās ar asins šūnām. Irbesartāna izklijes tilpums ir 53-93 litri. Ar plazmas olbaltumvielām saistās 68% hidrohlortiazīda, un tā šķīstamais izklijes tilpums ir 0,83-1,14 l/kg.

### Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika. Lietojot par 600 mg lielāku devu, novēro mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; šīs atradnes mehānisms nav zināms. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 stundas. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā novērota neliela irbesartāna uzkrāšanās plazmā (< 20%). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperioda un uzkrāšanās atšķirības nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un  $C_{max}$  bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem ( $\geq 65$  g.v.) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais pusperiods būtiski nemainījās. Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo. Hidrohlortiazīdam novērotais vidējais eliminācijas pusperiods bija 5-15 stundu robežās.

### Biotransformācija

Pēc perorālas vai intravenozas  $^{14}C$  irbesartāna ievades 80-85% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas saistīta ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās konjugācijas ar glikuronīdu un oksidēšanās ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms *CYP2C9*; izoenzīmam *CYP3A4* ir niecīga nozīme.

## Eliminācija

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai intravenozas <sup>14</sup>C irbesartāna lietošanas aptuveni 20% radioaktīvās vielas konstatēta urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā. Hidrohlortiazīds nemetabolizējas, bet strauji tiek izvadīts caur nierēm. 24 stundu laikā nemainītā veidā izdalās vismaz 61% no perorāli lietotas devas. Hidrohlortiazīds šķērso placentāro barjeru, bet ne hematoencefālisko barjeru, tas izdalās mātes pienā.

## Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 20 ml/min novērota hidrohlortiazīda eliminācijas pusperioda palielināšanās līdz 21 stundai.

## Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pētījumi nav veikti.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

### Irbesartāns/hidrohlortiazīds

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas iespējamā toksiskā ietekme pēc perorālas lietošanas tika vērtēta žurkām un makaka sugas pērtiķiem līdz 6 mēnešus ilgus pētījumos. Lietojot devas, kas atbilst terapeitiskām devām cilvēkam, toksiskas izpausmes netika novērotas.

Žurkām un makaka sugas pērtiķiem, kas saņēma irbesartāna/hidrohlortiazīda kombināciju ar 10/10 un 90/90 mg/kg devu dienā, tika novērotas turpmāk norādītās pārmaiņas, ko novēroja arī atsevišķi kādai no zālēm un/vai kas radās sekundāri pēc asinsspiediena pazemināšanas (netika novērota nozīmīga toksiska mijiedarbība):

- pārmaiņas nierēs, kam raksturīga neliela urīnvielas un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā un jukstaglomerulārā aparāta hiperplāzija/hipertrofija, kas ir tiešas sekas irbesartāna mijiedarbībai ar renīna-angiotensīna sistēmu;
- neliela eritrocītu raksturlielumu (eritrocītu skaits, hemoglobīna un hematokrīta) mazināšanās;
- 6 mēnešus ilgā toksicitātes pētījumā, lietojot 90 mg/kg irbesartāna dienā, 90 mg/kg hidrohlortiazīda dienā un 10/10 mg/kg irbesartāna/hidrohlortiazīda dienā, dažām žurkām novēroja kuņģa gļotādas krāsas maiņu, čūlas un fokālu nekrozi. Šie bojājumi netika novēroti makaka sugas pērtiķiem;
- hidrohlortiazīda izraisīta kālija līmeņa pazemināšanās serumā, kas daļēji tika novērsta, lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar irbesartānu.

Lielākā daļa iepriekš minēto blakusparādību rodas irbesartāna farmakoloģiskās darbības dēļ (angiotensīna-II inducētas kavētas renīna izdalīšanās bloķēšana un renīnu producējošo šūnu stimulācija) un tās novēro arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Šīm atradnēm nav lielas nozīmes, lietojot irbesartāna/hidrohlortiazīda terapeitiskās devas cilvēkam.

Nav novērota teratogēniska ietekme žurkām, lietojot irbesartāna un hidrohlortiazīda kombināciju ar devām, kas radīja toksisku ietekmi uz māti organismu. Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz auglību nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem, jo nav novērota nevēlama ietekme uz auglību dzīvniekiem vai cilvēkam, lietojot irbesartānu vai hidrohlortiazīdu monoterapijā. Tomēr cits angiotensīna-II antagonists, ko lietoja monoterapijā pētījumos ar dzīvniekiem, ietekmēja auglības raksturlielumus. Šīs atradnes tika novērotas arī ar mazākām šā angiotensīna-II antagonista devām, lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu.

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijai nav pierādīta mutagēniska vai klastogēniska ietekme. Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas kancerogēniskā ietekme nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem.

### Irbesartāns

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Neklīniskos drošuma pētījumos lielas irbesartāna devas ( $\geq 250$  mg/kg dienā žurkām un  $\geq 100$  mg/kg dienā makaka sugas pētiņiem) mazināja sarkano asinsšūnu raksturlielumus (eritrocītu skaitu, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas ( $\geq 500$  mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un makaka sugas pētiņiem izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna koncentrāciju plazmā), ko uzskata par zāļu hipotensīvās iedarbības sekundāru ietekmi, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām  $\geq 90$  mg/kg preparāta dienā un makaka sugas pētiņiem  $\geq 10$  mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku mātiņēm un tēviņiem netika novērota ietekme uz fertilitāti un vairošanās spējām, pat lietojot perorālas irbesartāna devas, kas radīja zināmu toksicitāti vecākiem (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tai skaitā nāvi, lietojot vislielāko devu. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeņu, implantēto embriju vai dzīvi dzimušo augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju dzīvildzi, attīstību vai vairošanās spējas. Pētījumos ar dzīvniekiem radioieziņmēts irbesartāns konstatēts žurku un trušu augļos. Irbesartāns izdalās pienā žurkām laktācijas periodā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blodiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātiņēm, lietojot stipri toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

### Hidrohlortiazīds

Dažos eksperimentālos modeļos iegūti neviennozīmīgi pierādījumi par genotoksisku vai kancerogēnu ietekmi.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliska celuloze

Kroskarmelozes nātrijs sāls

Hipromeloze

Silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze

Titāna dioksīds

Makrogols 3000

Dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais  
Karnaubas vasks

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Kastīte ar 14 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 28 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 30 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 84 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 90 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 98 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 x 1 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/98/086/016-020

EU/1/98/086/022

EU/1/98/086/030

EU/1/98/086/033

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 15. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 15. oktobris

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CoAprovel 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg irbesartāna (irbesartanum) un 25 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazidum).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 53,3 mg laktozes (laktozes monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Rozā, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2788 otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana.

Šī fiksētas devas zāļu kombinācija indicēta pieaugušajiem pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar irbesartāna vai hidrohlortiazīda monoterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

CoAprovel jālieto vienu reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Var ieteikt atsevišķas zāļu sastāvdaļas (t.i., irbesartāna un hidrohlortiazīda) devas titrēšanu.

Kad klīniski nepieciešams, var apsvērt tiešu terapijas maiņu no monoterapijas uz fiksētu kombināciju:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar hidrohlortiazīda vai 150 mg irbesartāna monoterapiju;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar 300 mg irbesartāna vai CoAprovel 150/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg var lietot pacientiem, kam asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Lielākas par 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas reizi dienā nav ieteicams lietot.

Ja nepieciešams, CoAprovel var lietot kopā ar citu antihipertensīvu līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

## Īpašas pacientu grupas

### *Nieru darbības traucējumi*

Hidrohlortiazīda sastāvdaļas dēļ CoAprovel neiesaka lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min). Šai pacientu grupai priekšroka dodama cilpas diurētiskiem līdzekļiem nevis tiazīdiem. Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir  $\geq 30$  ml/min, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

CoAprovel nav indicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību tiazīdi jālieto piesardzīgi. Pacientiem ar viegli vai vidēji smagu pavājinātu aknu darbību CoAprovel deva nav jāpielāgo (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem CoAprovel deva nav jāpielāgo.

### *Pediatriskā populācija*

CoAprovel nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pierādīts drošums un efektivitāte. Dati nav pieejami.

## Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai citiem sulfonamīdu atvasinājumiem (hidrohlortiazīds ir sulfonamīda atvasinājums).
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiperkalcēmija.
- Smagi aknu darbības traucējumi, aknu ciroze un holestāze.
- CoAprovel vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm kontraindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Hipotensija - Pacienti ar šķidruma deficītu: CoAprovel lietošana retos gadījumos izraisīja simptomātisku hipotensiju pacientiem ar hipertensiju bez citiem hipotensijas riska faktoriem. Simptomātiska hipotensija var rasties pacientiem ar šķidruma un/vai nātrija deficītu, ko izraisījusi intensīva diurētisko līdzekļu terapija, samazināta sāls uzņemšana ar uzturu, caureja vai vemšana. Šie stāvokļi jākorrigē pirms CoAprovel terapijas sākšanas.

Nieru artērijās stenoze - Renovaskulāra hipertensija: smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks palielinās, ja pacientus ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienas funkcionējošās nieres artērijās stenozi ārstē ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem. Kaut gan par to nav ziņots, lietojot CoAprovel, tomēr iespējama līdzīga ietekme.

Pavājināta nieru darbība un nieru transplantācija: lietojot CoAprovel pacientiem ar pavājinātu nieru darbību, ieteicams periodiski kontrolēt kālija, kreatinīna un urīnskābes koncentrāciju serumā. Nav pieredzes par CoAprovel lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere. CoAprovel nedrīkst lietot



pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacienti ar pavājinātu nieru darbību var rasties tiazīdu grupas diurētiku izraisīta azotēmija. Pacienti ar pavājinātu nieru darbību, kam kreatinīna klīrenss ir  $\geq 30$  ml/min, deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30$  ml/min, bet < 60 ml/min) šī fiksētās devas kombinācija jālieto piesardzīgi.

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde: ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Pavājināta aknu darbība: pacientiem ar pavājinātu aknu darbību vai progresējošu aknu slimību tiazīdi jālieto piesardzīgi, jo nelielas šķidruma un elektrolītu līdzsvara novirzes var izraisīt aknu komu. Nav klīniskas pieredzes par CoAprovel lietošanu pacientiem ar pavājinātu aknu darbību.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildes reakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ CoAprovel lietošana nav ieteicama.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno sistēmu: tiazīda terapija var ietekmēt glikozes toleranci. Tiazīdu terapijas laikā var manifestēties latents cukura diabēts. Irbesartāns var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar cukura diabētu. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem jāapsver atbilstoša glikozes līmeņa kontrole asinīs; var būt nepieciešama insulīna vai pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana, kad tas paredzēts (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tiazīdu grupas diurētiku terapija izraisīja holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos; taču 12,5 mg devai, ko satur CoAprovel, novērota minimāla ietekme vai tās nebija vispār. Atsevišķiem pacientiem, kas saņem tiazīdu terapiju, var rasties hiperurikēmija vai akūta podagra.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi: tāpat kā visiem pacientiem, kas saņem diurētisku terapiju, ik pēc noteikta laika jāveic regulāra seruma elektrolītu līmeņa pārbaude.

Tiazīdi, arī hidrohlortiazīds, var izraisīt šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumus (hipokaliēmiju, hiponatrēmiju un hipohlorēmisku alkalozu). Šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu brīdinājuma pazīmes ir sausa mute, slāpes, nespēks, letarģija, miegainība, nemiers, sāpes vai krampji muskuļos, muskuļu vājums, hipotensija, oligūrija, tahikardija un kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša vai vemšana.

Lai gan terapijas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem var attīstīties hipokaliēmija, vienlaikus terapija ar irbesartānu var mazināt diurētiku radītu hipokaliēmiju. Tās risks ir lielāks pacientiem ar aknu cirozi, pastiprinātu diurēzi, pacientiem, kas perorāli nepietiekami lieto elektrolītus, un pacientiem ar vienlaikus kortikosteroīdu vai AKTH terapiju. No otras puses, CoAprovel sastāvdaļas irbesartāna dēļ var rasties hiperkaliēmija, īpaši nieru darbības traucējumu un/vai sirds mazspējas un cukura diabēta gadījumā. Pacientiem ar risku ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā. Kālijsaudzējošas diurētikas, kālija līdzekļi vai kāliju saturoši sāls aizstājēji vienlaikus ar CoAprovel jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav novērots, ka irbesartāns mazinātu vai novērstu diurētiku izraisītu hiponatriēmiju. Hlorīda deficīts parasti ir vieglas pakāpes un tam nav nepieciešama ārstēšana.

Tiazīdi var mazināt kalcija izdalīšanos ar urīnu un izraisīt intermitējošu un vieglu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Nozīmīga hiperkalcēmija var liecināt par slēptu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu funkcionālo testu veikšanas tiazīdu lietošana jāpārtrauc.

Pierādīts, ka tiazīdi pastiprina magnija izdalīšanos ar urīnu, kas var izraisīt hipomagnēmiju.

Hipoglikēmija: CoAprovel var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar diabētu. Ja pacienti tiek ārstēti ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem, jāapsver adekvāta glikozes līmeņa asinīs kontrole; atbilstošu indikāciju gadījumā var būt nepieciešama insulīna vai pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Litījs: nav ieteicams lietot litiju kombinācijā ar CoAprovel (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antidopinga tests: hidrohloriazīds, kas ir šo zāļu sastāvā, var radīt pozitīvu antidopinga testa analītisko rezultātu.

Vispārēji traucējumi: pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība ir galvenokārt atkarīgi no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu, var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, vai retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohloriazīdu pacientiem var rasties neatkarīgi no tā, vai anamnēzē ir alerģija vai bronhiālā astma, bet vairāk iespējamas tiem, kam ir šāda anamnēze.

Lietojo tiazīdu diurētikas, novērota sistēmiskās sarkanās vilkēdes aktivizēšanās vai paasinājums.

Ir ziņots par fotosensitivitātes reakcijām saistībā ar tiazīdu diurētikām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja terapijas laikā parādās fotosensitivitātes reakcijas, terapiju ieteicams pārtraukt. Ja ārstēšanu ar diurētiku ir nepieciešams atsākt, ieteicams aizsargāt saulei vai mākslīgiem UV stariem pakļautās ķermeņa daļas.

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāztītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Dzīslenes izsvīdums, akūta miopija un akūta sekundāra slēgta kakta glaukoma: sulfanilamīdi vai to atvasinājumi var izraisīt idiosinkrātisku reakciju, kas savukārt var izraisīt dzīslenes izsvīdumu ar redzes lauka defektu, pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukomu. Lai gan hidrohloriazīds ir sulfanilamīdu grupas viela, līdz šim tā lietošanas laikā akūta slēgta kakta glaukoma ir aprakstīta tikai retos gadījumos. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Akūta slēgta kakta glaukoma, kas netiek ārstēta, var izraisīt paliekošu redzes zudumu. Pirmais terapeitiskais pasākums ir pēc iespējas drīzāka preparāta lietošanas pārtraukšana. Ja joprojām nav iespējams kontrolēt intraokulāro spiedienu, var būt jāapsver tūlītējas konservatīvas vai ķirurģiskas ārstēšanas nepieciešamība. Akūtas slēgta kakta glaukomas attīstības riska faktori var būt sulfanilamīdu vai penicilīnu izraisīta alerģija anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Palīgvielas

CoAprovel 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

CoAprovel 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai.

Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējamais nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacientiem, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

## Akūta respiratorā toksicitāte

Ļoti retos gadījumos pēc hidrohlortiazīda lietošanas ziņots par akūtu respiratoro toksicitāti, tostarp akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS). Plaušu tūska parasti attīstās dažu minūšu līdz stundu laikā pēc hidrohlortiazīda lietošanas. Simptomu rašanās brīdī ir aizdusa, drudzis, plaušu bojājums un hipotensija. Ja ir aizdomas par ARDS diagnozi, CoAprovel lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot pacienti, kuriem iepriekš ir bijis ARDS pēc hidrohlortiazīda lietošanas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Citi antihipertensīvie līdzekļi: vienlaikus lietoti citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt CoAprovel antihipertensīvo darbību. Irbesartāns un hidrohlortiazīds (līdz 300 mg irbesartāna/25 mg hidrohlortiazīda devas) ir droši lietots kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, arī kalcija kanālu blokatoriem un beta adrenoblokatoriem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt šķidruma deficītu un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar irbesartānu ar vai bez tiazīda grupas diurētiskām, ja vien šķidruma deficīts nav iepriekš koriģēts.

Aliskirēnu saturošas zāles vai AKE inhibitori: klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Litījs: lietojot vienlaikus litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti. Papildus tam, tiazīdi mazina litija nieru klīrensu, tādēļ CoAprovel varētu palielināt litija toksicitātes risku. Līdz ar to litija un CoAprovel kombināciju nav ieteicams lietot (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Zāles, kas ietekmē kālija līmeni: hidrohlortiazīda kāliju izvadošā ietekme mazinās, pateicoties irbesartāna kālijsaudzējošai darbībai. Tomēr gaidāms, ka šo hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā pastiprinās citas zāles, kas izraisa kālija zudumu un hipokaliēmiju (piemēram, citas

kālijurētiskas diurētikas, caurejas līdzekļi, amfoteriīns, karbenoksolons, G penicilīna nātrija sāls). No otras puses, ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, vienlaikus lietošana ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija līdzekļiem, kāliju saturošiem sāļš aizstājējiem vai citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīna nātrija sāli), var paaugstināt kālija līmeni serumā. Riska grupas pacientiem nepieciešams atbilstoši monitorēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā: lietojot CoAprovel kopā ar zālēm, ko ietekmē kālija līmeņa pārmaiņas serumā (piemēram, sirds glikozīdiem, antiaritmiskiem līdzekļiem), ieteicams periodiski kontrolēt kālija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna-II antagonistus lieto vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COX-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, arī angiotensīna-II antagonistu lietošana vienlaikus ar NSPL var sekmēt nieru mazspējas risku, tostarp varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija līmeņa serumā paaugstināšanos, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru darbību. Šāda kombinācija jālieto piesardzīgi, sevišķi vecāka gadagājuma pacientiem. Jānodrošina adekvāta hidratācija un jādomā par nieru funkcijas kontroli, terapiju uzsākot un tās laikā.

Repaglinīds: irbesartāns var inhibēt OATP1B1. Klīniskā pētījumā novēroja, ka irbesartāns, lietots 1 stundu pirms repaglinīda (OATP1B1 substrāta), palielināja repaglinīda  $C_{max}$  un AUC attiecīgi 1,8 reizes un 1,3 reizes. Citā pētījumā, abas zāles lietojot vienlaicīgi, nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota. Līdz ar to var būt nepieciešams pielāgot pret diabēta terapijas, piemēram, repaglinīda, devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību: klīniskos pētījumos hidrohlortiazīds neietekmēja irbesartāna farmakokinētiku. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgu farmakokinētisku vai farmakodinamisku mijiedarbību, ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktoru, piemēram rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās, ja to vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

Papildus informācija par hidrohlortiazīda mijiedarbību: lietojot vienlaikus, ar tiazīdu grupas diurētiskām var mijiedarboties turpmāk norādītās zāles:

*Alkohols:* var pastiprināties ortostatiska hipotensija.

*Pret diabēta līdzekļi (perorālie līdzekļi un insulīns):* var būt jāpielāgo pret diabēta līdzekļu devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Kolestiramīns un kolestipola sveķi:* hidrohlortiazīda uzsūkšanās var tikt kavēta anjonu apmaiņas sveķu klātbūtnē. CoAprovel jālieto vismaz vienu stundu pirms vai četras stundas pēc šo zāļu lietošanas.

*Kortikosteroīdi, AKTH:* var pastiprināties elektrolītu deficīts, īpaši hipokaliēmija.

*Sirds glikozīdi:* tiazīdu izraisīta hipokalēmija vai hipomagnēmija veicina sirds glikozīdu izraisītas sirds aritmijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi:* nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana dažiem pacientiem var mazināt tiazīdu grupas diurētiku diurētisko, nātrijurētisko un antihipertensīvo iedarbību.

*Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenālīns):* asinsspiedienu paaugstinošu amīnu ietekme var mazināties, taču ne tik lielā mērā, lai izslēgtu to lietošanu.

*Nedepolarizējoši skeleta muskuļu relaksanti (piemēram, tubokurārīns):* hidrohlortiazīds var pastiprināt nedepolarizējošu skeleta muskulatūras relaksantu darbību.

*Zāles pret podagru:* var būt jāpielāgo pretpodagras zāļu devas, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Vienlaikus lietošana ar tiazīdu grupas diurētiskām var palielināt paaugstinātas jutības reakciju biežumu pret allopurinolu.

*Kalcija sāļi:* tiazīdu grupas diurētikas, mazinot kalcija izdalīšanos, var palielināt tā līmeni serumā. Ja nepieciešams ordinēt kalcija preparātus vai kalciju aizturošas zāles (piemēram, D vitamīna terapiju), jākontrolē kalcija līmenis serumā un atbilstoši jāpielāgo kalcija deva.

*Karbamazepīns:* vienlaicīga karbamazepīna un hidrohlortiazīda lietošana saistīta ar simptomātiskas hiponatriēmijas risku. Lietojot šo kombināciju, jākontrolē elektrolītu līmenis. Ja iespējams, jālieto citas grupas diurētiskie līdzekļi.

*Citas mijiedarbības:* tiazīdi var pastiprināt beta blokatoru un diazoksīda hiperglikēmisko iedarbību. Antiholīnerģiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, beperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētiku bioloģisko pieejamību, pazeminot kuņģa un zarnu trakta motilitāti un kuņģa iztukšošanās ātrumu. Tiazīdi var palielināt amantadīna izraisītu blakusparādību risku. Tiazīdi var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izdalīšanos caur nierēm un pastiprināt to nomācošo ietekmi uz kaulu smadzenēm.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

##### *Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)*

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontraindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
---

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

##### *Hidrohlortiazīds*

Pieredze par hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā, īpaši pirmajā trimestrī, ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami. Hidrohlortiazīds šķērso placentas barjeru. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrajā un trešajā trimestrī var

ietekmēt augļa-placentāro asinsriti un izraisīt nelabvēlīgu iedarbību auglim un jaundzimušajam, piemēram, dzelti, elektrolītu līdzsvara traucējumus un trombocitopēniju.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot grūtnieču tūskas, grūtnieču hipertensijas vai preeklampsijas ārstēšanai, jo pastāv plazmas tilpuma samazināšanās un placentas hipoperfūzijas risks un netiek labvēlīgi ietekmēta slimības gaita.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot esenciālās hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņēmums ir reti gadījumi, kad nav iespējama cita terapija.

Tā kā CoAprovel satur hidrohlortiazīdu, to neiesaka lietot pirmā grūtniecības trimestra laikā. Jāpāriet uz piemērotu alternatīvu ārstēšanu pirms plānotās grūtniecības.

### Barošana ar krūti

#### *Angiotensīna-II receptoru antagonisti (AIIRA)*

Tā kā informācija par CoAprovel lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, CoAprovel lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispārāztītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Nav zināms, vai irbesartāns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati par žurkām liecina, ka irbesartāns vai tā metabolīti izdalās pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

#### *Hidrohlortiazīds*

Hidrohlortiazīds nelielos daudzumos izdalās cilvēka pienā. Lielu tiazīdu devu lietošana, kas izraisa intensīvu diurēzi, var samazināt piena veidošanos. CoAprovel lietošana zīdīšanas perioda laikā nav ieteicama. Ja CoAprovel lieto zīdīšanas perioda laikā, jālieto pēc iespējas mazākas devas.

### Fertilitāte

Irbesartānam nekonstatēja ietekmi uz fertilitāti ārstētām žurkām un viņu pēcnācējiem līdz devām, kuru lietošana radīja pirmās toksicitātes pazīmes vecākiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pamatojoties uz farmakodinamikajām īpašībām, maz ticams, ka CoAprovel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt hipertensijas ārstēšanas laikā var rasties reibonis vai nogurums.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācija

No 898 pacientiem ar hipertensiju, kuri placebo kontrolētos klīniskos pētījumos saņēma dažādas irbesartāna/hidrohlortiazīda devas (robežās no 37,5 mg/6,25 mg līdz 300 mg/25 mg), 29,5% pacientu novēroja blakusparādības. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija reibonis (5,6%), nespēks (4,9%), slikta dūša/vemšana (1,8%) un urinēšanas traucējumi (1,4%). Turklāt klīniskos pētījumos bieži novēroja arī urīnvielas slāpekļa pieaugumu asinīs (BUN) (2,3%), kreatinīna kināzes (1,7%) un kreatinīna (1,1%) palielināšanās asinīs.

1. tabulā uzskaitītas blakusparādības, kas novērotas spontānos ziņojumos un placebo kontrolētos pētījumos.

Tālāk minēto blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas:

ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**1. tabula:** Blakusparādības placebo kontrolētos pētījumos un spontānos ziņojumos

<i>Izmeklējumi:</i>	Bieži:	urīnvielas slāpekļa pieaugums asinīs (BUN), kreatinīna un kreatinīna kināzes palielināšanās asinīs
	Retāk:	samazinās kālija un nātrija līmenis serumā
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Retāk:	sinkope, hipotensija, tahikardija, tūska
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Bieži:	reibonis
	Retāk:	ortostatiskais reibonis
	Nav zināmi:	galvassāpes
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Nav zināmi:	tinnīts
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Nav zināmi:	klepus
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Bieži:	slikta dūša/vemšana
	Retāk:	caureja
	Nav zināmi:	dispepsija, disgeizija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Bieži	urinēšanas traucējumi
	Nav zināmi:	nieru funkciju pasliktināšanās, ieskaitot atsevišķus nieru mazspējas gadījumus riska pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Retāk:	pietūkušas ekstremitātes
	Nav zināmi:	artralģija, mialģija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hiperkaliēmija, hipoglikēmija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	pietvīkums
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Bieži:	nespēks
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	paaugstinātas jutības reakciju gadījumi kā angioedēma, izsitumi, nātrene
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Retāk:	dzelte
	Nav zināmi:	hepatīts, patoloģiska aknu darbība
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:</i>	Retāk:	seksuālā disfunkcija, libido izmaiņas

Papildus informācija par atsevišķām zāļu sastāvdaļām: papildus nevēlamām blakusparādībām, kas uzskaitītas iepriekš kombinētam preparātam, CoAprovel iespējamas arī blakusparādības, kas iepriekš novērotas atsevišķi kādai no aktīvajām vielām. 2. un 3. tabula izklāsta blakusparādības, kas ziņotas par atsevišķiem CoAprovel komponentiem.

**2. tabula:** Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot **irbesartānu** monoterapijā.

<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anēmija, trombocitopēnija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Retāk:	sāpes krūtīs
<i>Imūnās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktisko šoku
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	Nav zināmi:	hipoglikēmija

**3. tabula:** Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot **hidrohlortiazīdu** monoterapijā.

<i>Izmeklējumi:</i>	Nav zināmi:	elektrolītu līdzsvara traucējumi (ieskaitot hipokaliēmiju un hiponatriēmiju, skatīt 4.4. apakšpunktu), hiperurikēmija, glikozūrija, hiperglikēmija, holesterīna un triglicerīdu pieaugums
<i>Sirds funkcijas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	sirds aritmijas
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	aplakstiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija/agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	vertigo, parestēzija, neskaidra sajūta galvā, nemiers
<i>Acu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	pārejoša neskaidra redze, ksantopsija, akūta miopija un sekundāra akūta slēgta kakta glaukoma, dzīslenes izsvīdums
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:</i>	Ļoti reti Nav zināmi:	akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS) (skatīt 4.4. apakšpunktu) respiratorais distress (ieskaitot pneimonītu un plaušu tūsku)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	Nav zināmi:	pankreatīts, anoreksija, caureja, aizcietējums, kuņģa kairinājums, sialadenīts, apetītes zudums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	intersticiāls nefrīts, nieru disfunkcija
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	Nav zināmi:	anafilaktiskas reakcijas, toksiskā epidermālā nekrolīze, nekrotizējošais angīts (vaskulīts, ādas vaskulīts), sarkanai vilkēdei līdzīgas reakcijas uz ādas, sarkanās vilkēdes ādas formas paasinājums, fotosensitivitātes reakcijas, izsitumi, nātrene
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	Nav zināmi:	vājums, muskuļu spazmas
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	posturāla hipotensija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	Nav zināmi:	drudzis
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:</i>	Nav zināmi:	dzelte (intrahepatiskā holestatiskā dzelte)
<i>Psihiskie traucējumi:</i>	Nav zināmi:	depresija, miega traucējumi
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>	Nav zināmi:	nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma)

Nemelanomas ādas vēzis: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas atkarīgie hidrohlortiazīda blakusefekti (īpaši elektrolītu līdzsvara traucējumi) var pieaugt, palielinot hidrohlortiazīda devu.



## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Nav pieejama specifiska informācija par CoAprovel pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ārstēšanas metodes atkarīgas no laika kopš zāļu lietošanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Bieži jākontrolē elektrolītu un kreatinīna koncentrācija serumā. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī, ātri nodrošinot sāļu un šķidrums aizstājterapiju.

Raksturīgākās irbesartāna pārdozēšanas izpausmes ir hipotensija un tahikardija; var rasties arī bradikardija.

Hidrohlortiazīda pārdozēšana saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmiju, hipohlorēmiju un hiponatrēmiju) un dehidratāciju, ko izraisa pārmērīga diurēze. Biežākās pārdozēšanas pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmija var izraisīt muskuļu spazmas un/vai pastiprināt sirds aritmijas, ko izraisa vienlaikus sirds glikozīdu vai atsevišķu antiaritmisko līdzekļu lietošana.

Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Nav noskaidrots, cik lielā mērā ar hemodialīzi tiek izvadīts hidrohlortiazīds.

## **5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna-II antagonisti, kombinācijas.  
ATĶ kods: C09DA04.

#### Darbības mehānisms

CoAprovel ir angiotensīna-II receptoru antagonista irbesartāna un tiazīdu grupas diurētikas hidrohlortiazīda kombinēts preparāts. Šo sastāvdaļu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīva darbība, kas mazina asinsspiedienu lielākā mērā nekā katra aktīvā viela atsevišķi.

Irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT1 apakštipa) antagonists. Domājams, ka tas bloķē visas AT1 receptoru mediētas angiotensīna-II ietekmes, neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT1) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās pacientiem bez elektrolītu līdzsvara traucējumu riska, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Irbesartāns neinhibē AKE (kinināzi-II)-enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem. Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētisks līdzeklis. Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu antihipertensīvās darbības mehānisms pilnībā nav zināms. Tiazīdi ietekmē elektrolītu atpakaļsūkšanās mehānismus nieru kanāliņos, tieši palielinot nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādā daudzumā. Hidrohlortiazīda diurētiskās darbības ietekmē mazinās plazmas tilpums, palielinās plazmas renīna aktivitāte, palielinās aldosterona sekrēcija, kas izraisa palielinātu kālija un bikarbonātu izdalīšanos ar urīnu un kālija koncentrācijas mazināšanos serumā. Jādomā, ka renīna-angiotensīna-

aldosterona sistēmas blokādes dēļ lietošana kopā ar irbesartānu novērš šo diurētiku izraisīto kālija zudumu. Lietojot hidrohlortiazīdu, diurēze tiek izraisīta 2 stundu laikā, maksimālais darbības efekts rodas pēc apmēram 4 stundām un darbība ilgst aptuveni 6-12 stundas.

Hidrohlortiazīda un irbesartāna kombinācija, lietojot terapeitiskās devas robežās, rada no devas atkarīgu papildus asinsspiediena pazemināšanos. Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami uzlabot tikai ar 300 mg irbesartāna, 12,5 mg hidrohlortiazīda devas pievienošana 300 mg irbesartānam reizi dienā izraisīja turpmāku, ar placebo salīdzinātu diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 6,1 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda kombinācijas lietošana izraisīja kopumā no placebo atšķirīgu sistoliskā/diastoliskā spiediena pazemināšanos par maksimāli 13,6/11,5 mmHg.

Ierobežoti klīniskie dati (7 no 22 pacientiem) liek domāt, ka pacienti, kuriem 300 mg/12,5 mg kombinācija nav pietiekami efektīva, var iegūt labu efektu saņemot 300 mg/25 mg. Tādiem pacientiem novēroja asinsspiediena pazeminošā efekta palielinājumu gan sistoliskajam asinsspiedienam (*SBP*), gan diastoliskajam asinsspiedienam (*DBP*) (attiecīgi 13,3 un 8,3 mmHg).

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes hipertensiju 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda lietošana reizi dienā izraisīja ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos vidēji par 12,9/6,9 mmHg pie zāļu minimālās koncentrācijas asinīs (24 stundas pēc lietošanas). Maksimālā iedarbība tika sasniegta pēc 3-6 stundām. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda lietošana reizi dienā radīja ilgstošu asinsspiediena pazemināšanos 24 stundu laikā ar vidēju, no placebo atšķirīgu (24 stundu laikā) sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos par 15,8/10,0 mmHg. Vērtējot ar ambulatoriskas asinsspiediena kontrolēšanas metodi, CoAprovel 150 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālajai koncentrācijai bija 100%. Ārsta vizīšu laikā ar manšeti mērītā CoAprovel 150 mg/12,5 mg un CoAprovel 300 mg/12,5 mg ietekme no minimālās līdz maksimālajai bija attiecīgi 68% un 76%. Šai ietekmei 24 stundu laikā netika novērota pārmērīga asinsspiediena pazemināšana maksimālās koncentrācijas gadījumā un tā atbilst drošai un efektīvai asinsspiediena pazemināšanai, lietojot zāles reizi dienā.

Pacientiem, kam asinsspiedienu neizdevās kontrolēt ar tikai 25 mg hidrohlortiazīda, irbesartāna pievienošana radīja papildus, ar placebo kontrolētu sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos vidēji par 11,1/7,2 mmHg.

Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas asinsspiedienu mazinošā ietekme parādās pēc pirmās devas un saglabājas 1-2 nedēļas, maksimālā iedarbība rodas pēc 6-8 nedēļām. Pētījumos ar ilgstošu novērošanas periodu, irbesartāna/hidrohlortiazīda iedarbība saglabājās vienu gadu ilgi. Lai gan nav veikti specifiski pētījumi ar CoAprovel, atsitiena fenomens (saistībā ar hipertensiju) nav novērots nedz ar irbesartānu, nedz ar hidrohlortiazīdu.

Nav pētīta irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz saslimstību un mirstību. Epidemioloģiskos pētījumos pierādīts, ka ilgstoša terapija ar hidrohlortiazīdu mazina kardiovaskulāras saslimstības un mirstības risku.

Atbildes reakciju pret CoAprovel neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citus renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošus medicīniskos produktus, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildes reakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohlortiazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildes reakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā citu rasu pacientiem.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

CoAprovel kā sākumterapijas efektivitāte un drošums smagas pakāpes hipertensijas gadījumā (pēc definīcijas (DASS) diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī  $\geq 110$  mmHg) tika novērtēts daudzcentru, randomizētā, dubultaklā, aktīvās vielas-kontrolētā, 8 nedēļu, paralēlu grupu pētījumā. Kopumā 697 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 ārstēšanai vai nu ar irbesartānu/hidrohlortiazīdu

150 mg/12,5 mg, vai ar irbesartānu 150 mg, un sistemātiski paātrināti titrējot (pirms atbildes reakcijas noteikšanas uz zemākajām devām) pēc vienas nedēļas attiecīgi uz irbesartānu/hidrohlortiazīdu 300 mg/25 mg vai irbesartānu 300 mg.

Pētījumā piedalījās 58% vīriešu. Pacientu vidējais vecums bija 52,5 gadi, 13% bija  $\geq 65$  gadus veci un tikai 2% bija  $\geq 75$  gadus veci. Divpadsmit procentiem (12%) pacientu bija diabēts, 34% pacientu bija hiperlipidēmija un visbiežāk sastopamais kardiovaskulārais stāvoklis bija stabila stenokardija, ko novēroja 3,5% pacientu.

Šī pētījuma primārais mērķis bija salīdzināt ārstēšanas 5. nedēļā to pacientu īpatsvaru, kuru diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī bija kontrolēts (diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī  $< 90$  mmHg). Četrdesmit septiņiem procentiem (47,2%) pacientu ar zāļu kombināciju panāca diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanos  $< 90$  mmHg, salīdzinājumā ar 33,2% pacientu ar irbesartānu ( $p = 0,005$ ). Vidējais sākuma asinsspiediens bija aptuveni 172/113 mmHg katrā ārstēšanas grupā un sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī pazemināšanās piecās nedēļās bija par 30,8/24,0 mmHg un 21,1/19,3 mmHg attiecīgi irbesartāna/hidrohlortiazīda un irbesartāna grupās ( $p < 0,0001$ ).

Blakusparādību veids un biežums pacientiem, kurus ārstēja ar zāļu kombināciju bija līdzīgs kā blakusparādību profils pacientiem ar monoterapiju. 8 nedēļu ārstēšanas laikā netika ziņots par sinkopes gadījumiem vienā vai otrā ārstēšanas grupā. Tika ziņots par tādiem nevēlamiem notikumiem kā hipotensija 0,6% un 0% pacientu un reibonis 2,8% un 3,1% pacientu, attiecīgi kombinēto zāļu un monoterapijas grupās.

#### Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejausīnātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem. ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

*Nemelanomas ādas vēzis*: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva  $\geq 50\,000$  mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR – odds ratio*) 1,29 (95 % TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95 % TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontroles gadījumiem, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95 % TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu (~25 000 mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas (~100 000 mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienlaikus hidrohlortiazīda un irbesartāna lietošana neietekmēja abu šo zāļu farmakokinētiku.

### Uzsūkšanās

Irbesartāns un hidrohlortiazīds ir perorāli aktīvi līdzekļi un to darbībai nav nepieciešama bioloģiska pārveidošana. Pēc perorālas CoAprovel lietošanas irbesartāna un hidrohlortiazīda absolūtā bioloģiskā pieejamība ir attiecīgi aptuveni 60-80% un 50-80%. Uzturs neietekmē CoAprovel bioloģisko pieejamību. Maksimālā koncentrācija plazmā irbesartānam rodas 1,5-2 stundas pēc perorālas lietošanas un hidrohlortiazīdam pēc 1-2,5 stundām.

### Izkliede

Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 96% irbesartāna, niecīga daļa saistās ar asins šūnām. Irbesartāna izklijes tilpums ir 53-93 litri. Ar plazmas olbaltumvielām saistās 68% hidrohlortiazīda, un tā šķīstamais izklijes tilpums ir 0,83-1,14 l/kg.

### Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika. Lietojot par 600 mg lielāku devu, novēro mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; šīs atradnes mehānisms nav zināms. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 stundas. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā novērota neliela irbesartāna uzkrāšanās plazmā (< 20%). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperioda un uzkrāšanās atšķirības nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un  $C_{max}$  bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem ( $\geq 65$  g.v.) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais pusperiods būtiski nemainījās. Gados vecākiem cilvēkiem deva nav jāpielāgo. Hidrohlortiazīdam novērotais vidējais eliminācijas pusperiods bija 5-15 stundu robežās.

### Biotransformācija

Pēc perorālas vai intravenozas  $^{14}C$  irbesartāna ievades 80-85% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas saistīta ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās konjugācijas ar glikuronīdu un oksidēšanās ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms *CYP2C9*; izoenzīmam *CYP3A4* ir niecīga nozīme.

## Eliminācija

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai intravenozas <sup>14</sup>C irbesartāna lietošanas aptuveni 20% radioaktīvās vielas konstatēta urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā. Hidrohlortiazīds nemetabolizējas, bet strauji tiek izvadīts caur nierēm. 24 stundu laikā nemainītā veidā izdalās vismaz 61% no perorāli lietotas devas. Hidrohlortiazīds šķērso placentāro barjeru, bet ne hematoencefālisko barjeru, tas izdalās mātes pienā.

## Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 20 ml/min novērota hidrohlortiazīda eliminācijas pusperioda palielināšanās līdz 21 stundai.

## Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem pētījumi nav veikti.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

### Irbesartāns/hidrohlortiazīds

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas iespējamā toksiskā ietekme pēc perorālas lietošanas tika vērtēta žurkām un makaka sugas pērtiķiem līdz 6 mēnešus ilgus pētījumos. Lietojot devas, kas atbilst terapeitiskām devām cilvēkam, toksiskas izpausmes netika novērotas.

Žurkām un makaka sugas pērtiķiem, kas saņēma irbesartāna/hidrohlortiazīda kombināciju ar 10/10 un 90/90 mg/kg devu dienā, tika novērotas turpmāk norādītās pārmaiņas, ko novēroja arī atsevišķi kādai no zālēm un/vai kas radās sekundāri pēc asinsspiediena pazemināšanas (netika novērota nozīmīga toksiska mijiedarbība):

- pārmaiņas nierēs, kam raksturīga neliela urīnvielas un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā un jukstaklomerulārā aparāta hiperplāzija/hipertrofija, kas ir tiešas sekas irbesartāna mijiedarbībai ar renīna-angiotensīna sistēmu;
- neliela eritrocītu raksturlielumu (eritrocītu skaita, hemoglobīna un hematokrīta) mazināšanās;
- 6 mēnešus ilgā toksicitātes pētījumā, lietojot 90 mg/kg irbesartāna dienā, 90 mg/kg hidrohlortiazīda dienā un 10/10 mg/kg irbesartāna/hidrohlortiazīda dienā, dažām žurkām novēroja kuņģa gļotādas krāsas maiņu, čūlas un fokālu nekrozi. Šie bojājumi netika novēroti makaka sugas pērtiķiem;
- hidrohlortiazīda izraisīta kālija līmeņa pazemināšanās serumā, kas daļēji tika novērsta, lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar irbesartānu.

Lielākā daļa iepriekš minēto blakusparādību rodas irbesartāna farmakoloģiskās darbības dēļ (angiotensīna-II inducētas kavētas renīna izdalīšanās bloķēšana un renīnu producējošo šūnu stimulācija) un tās novēro arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem. Šīm atradnēm nav lielas nozīmes, lietojot irbesartāna/hidrohlortiazīda terapeitiskās devas cilvēkam.

Nav novērota teratogēniska ietekme žurkām, lietojot irbesartāna un hidrohlortiazīda kombināciju ar devām, kas radīja toksisku ietekmi uz mātes organismu. Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas ietekme uz auglību nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem, jo nav novērota nevēlama ietekme uz auglību dzīvniekiem vai cilvēkam, lietojot irbesartānu vai hidrohlortiazīdu monoterapijā. Tomēr cits angiotensīna-II antagonists, ko lietoja monoterapijā pētījumos ar dzīvniekiem, ietekmēja auglības raksturlielumus. Šīs atradnes tika novērotas arī ar mazākām šā angiotensīna-II antagonista devām, lietojot kopā ar hidrohlortiazīdu.

Irbesartāna/hidrohlortiazīda kombinācijai nav pierādīta mutagēniska vai klastogēniska ietekme. Irbesartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas kancerogēniskā ietekme nav vērtēta pētījumos ar dzīvniekiem.

### Irbesartāns

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Neklīniskos drošuma pētījumos lielas irbesartāna devas ( $\geq 250$  mg/kg dienā žurkām un  $\geq 100$  mg/kg dienā makaka sugas pētiķiem) mazināja sarkano asinsšūnu raksturlielumus (eritrocītu skaitu, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas ( $\geq 500$  mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un makaka sugas pētiķiem izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna koncentrāciju plazmā), ko uzskata par zāļu hipotensīvās iedarbības sekundāru ietekmi, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām  $\geq 90$  mg/kg preparāta dienā un makaka sugas pētiķiem  $\geq 10$  mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku mātītēm un tēviņiem netika novērota ietekme uz fertilitāti un vairošanās spējām, pat lietojot perorālas irbesartāna devas, kas radīja zināmu toksicitāti vecākiem (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tai skaitā nāvi, lietojot vislielāko devu. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeņu, implantēto embriju vai dzīvi dzimušo augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju dzīvildzi, attīstību vai vairošanās spējas. Pētījumos ar dzīvniekiem radioiezīmēts irbesartāns konstatēts žurku un trušu augļos. Irbesartāns izdalās pienā žurkām laktācijas periodā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blodiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītēm, lietojot stipri toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

### Hidrohlortiazīds

Dažos eksperimentālos modeļos iegūti neviennozīmīgi pierādījumi par genotoksisku vai kancerogēnu ietekmi.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliska celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Preželatinizēta ciete

Silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais

Tabletes apvalks:

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze

Titāna dioksīds

Makrogols 3350

Dzelzs oksīdi, sarkanais un melnais

Karnaubas vasks

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Kastīte ar 14 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 28 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 30 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 84 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 90 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 98 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kastīte ar 56 x 1 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/98/086/023-028

EU/1/98/086/031

EU/1/98/086/034

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 15. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 15. oktobris

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7.punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletes  
Irbesartanum/hydrochlorothiazidum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 tabletes  
28 tabletes  
56 tabletes  
56 x 1 tabletes  
98 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletes  
Irbesartanum/hydrochlorothiazidum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

14-28-56-98 tabletes:

P  
O  
T  
C  
Pk  
S  
Sv

56 x 1 tabletes

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletes  
Irbesartanum/hydrochlorothiazidum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 tabletes  
28 tabletes  
56 tabletes  
56 x 1 tabletes  
98 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletes  
Irbesartanum/hydrochlorothiazidum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

14-28-56-98 tabletes:

P  
O  
T  
C  
Pk  
S  
Sv

56 x 1 tabletes

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
Irbesartanum/hydrochlorothiazidum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

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

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletes  
Irbesartanum/hydrochlorothiazidum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

14-28-56-84-98 tabletes:

P  
O  
T  
C  
Pk  
S  
Sv

30 - 56 x 1 - 90 tabletes

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
Irbesartanum/hydrochlorothiazidum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

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

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.



**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletes  
Irbesartanum/hydrochlorothiazidum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

14-28-56-84-98 tabletes:

P  
O  
T  
C  
Pk  
S  
Sv

30 - 56 x 1 - 90 tabletes

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CoAprovel 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
Irbesartanum/hydrochlorothiazidum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 300 mg irbesartāna un 25 mg hidrohlortiazīda

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: satur arī laktozes monohidrātu. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

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

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

CoAprovel 300 mg/25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CoAprovel 300 mg/25 mg tabletes  
Irbesartanum/hydrochlorothiazidum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

14-28-56-84-98 tabletes:

P  
O  
T  
C  
Pk  
S  
Sv

30 - 56 x 1 - 90 tabletes

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**  
**CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletes**  
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir CoAprovel un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CoAprovel lietošanas
3. Kā lietot CoAprovel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CoAprovel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

## **1. Kas ir CoAprovel un kādam nolūkam to lieto**

CoAprovel ir divu aktīvo vielu - irbesartāna un hidrohlortiazīda - kombinācija. Irbesartāns pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir organismā radusies viela, kas saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot asinsvadu sašaurināšanos. Tā rezultātā paaugstinās asinsspiediens. Irbesartāns novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Hidrohlortiazīds pieder pie zālēm (tā saucamajām tiazīdu grupas diurētiskām), kas izraisa urīna daudzuma palielināšanos un tādējādi pazemina asinsspiedienu. Abas CoAprovel aktīvās vielas kopā pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katra atsevišķi.

**CoAprovel lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, kad ārstēšana ar irbesartānu vai hidrohlortiazīdu vienu pašu nevar pietiekami kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.**

## **2. Kas Jums jāzina pirms CoAprovel lietošanas**

**Nelietojiet CoAprovel šādos gadījumos:**

- ja Jums ir **alerģija** pret irbesartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **alerģija** pret hidrohlortiazīdu vai zālēm, kas satur sulfonamīdus;
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no CoAprovel lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt punktu par grūtniecību);
- ja Jums ir smagi **aknu** vai **nieru darbības traucējumi**;
- ja Jums ir **apgrūtināta urinēšana**;
- ja ārsts ir noteicis, ka Jums ir **nemainīgi augsts kalcija vai zems kālija līmenis asinīs**;
- **ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi** un Jūs tiekat ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms CoAprovel lietošanas konsultējieties ar ārstu un **ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:**

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**;
- ja Jums ir **nieru slimība** vai ir **pārstādīta niere**;
- ja Jums ir **sirds slimība**;
- ja Jums ir **aknu slimība**;
- ja Jums ir **cukura diabēts**;



- ja Jums attīstās **zems cukura līmenis asinīs** (simptomi var ietvert svīšanu, vājumu, izsalkuma sajūtu, reiboni, trīci, galvassāpes, pietvīkumu vai bālumu, nejutīgumu, ātru un spēcīgu sirdsdarbību), īpaši ja Jums ārstē diabētu;
- ja Jums ir **sarkanā vilkēde** (*lupus erythematosus* jeb *SLE*);
- ja Jums ir **primārais aldosteronisms** (stāvoklis, saistīts ar paaugstinātu hormona aldosterona veidošanos, kas izraisa nātrija aizturi, kā rezultātā paaugstinās asinsspiediens);
- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
  - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi,
  - aliskirēnu.
- ja Jums ir bijis **ādas vēzis vai ja Jums ārstēšanas laikā rodas negaidīts ādas bojājums**. Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu, īpaši ilgstoša lielu devu lietošana, var palielināt dažu veidu ādas un lūpas vēža (nemelanomas ādas vēža) risku. CoAprovel lietošanas laikā aizsargājiet ādu pret saules gaismas un UV staru iedarbību;
- ja pēc hidrohlortiazīda lietošanas Jums agrāk ir bijušas elpošanas vai plaušu problēmas (tostarp plaušu iekaisums vai šķidrums plaušās). Ja pēc CoAprovel lietošanas Jums rodas smags elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet CoAprovel šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. CoAprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet CoAprovel nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt punktu par grūtniecību).

#### Jāpasaka ārstam:

- ja ievērojat **diētu ar zemu sāls saturu**;
- ja Jums ir tādas pazīmes kā **neparasti stipras slāpes, sausa mute, vispārējs nespēks, miegainība, muskuļu sāpes vai krampji, slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība**, kas var liecināt par CoAprovel sastāvā esošā hidrohlortiazīda pārmērīgu iedarbību;
- ja Jums ir paaugstināta **ādas jutība pret sauli** un apdeguma simptomi (kā piemēram, apsārtums, nieze, pietūkums, čulgas) parādās ātrāk nekā parasti;
- ja Jums veiks operāciju vai dos anestēzijas **līdzekļus**;
- ja CoAprovel lietošanas laikā Jums ir **redzes pavājināšanās vai vienas vai abu acu sāpes**. Tie var būt simptomi, kas liecina par šķidruma uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izsvīdumu) vai arī par spiediena paaugstināšanos acī (glaukomu), un tie var rasties dažu stundu līdz vienas nedēļas laikā pēc CoAprovel lietošanas. Tas var izraisīt neatgriezenisku redzes zudumu, ja netiek ārstēts. Ja Jums iepriekš ir bijusi alerģija pret penicilīnu vai sulfonamīdiem, risks, ka Jums radīsies šīs problēmas, iespējams, ir lielāks. Jums jāpārtrauc CoAprovel lietošana un steidzami jāmeklē medicīniska palīdzība.

Šo zāļu sastāvā esošais hidrohlortiazīds var dot pozitīvu antidopinga testa rezultātu.

#### Bērni un pusaudži

Co Aprovel nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam).

#### Citas zāles un CoAprovel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Diurētiskie līdzekļi, kā CoAprovel sastāvā esošais hidrohlortiazīds, var ietekmēt citas zāles. Ja Jūs neatrodaties stingrā ārsta uzraudzībā, litiiju saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar CoAprovel.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus: ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet CoAprovel šādos gadījumos” un “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

#### **Iespējams, ka Jums būs jāveic asins analīzes, ja Jūs lietojat:**

- kālija uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošas zāles vai citus diurētiskus (urīndzenošus līdzekļus),
- dažus caurejas līdzekļus,
- podagras ārstēšanas līdzekļus,
- ārstnieciskus D vitamīna uztura bagātinātājus,
- zāles, kas regulē sirdsdarbības ritmu,
- pretdiabēta medikamentus (iekšķīgi lietojamus, piemēram, repaglinīdu, vai insulīnu),
- karbamazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai).

Svarīgi arī, lai Jūs ārstam pateiktu, ka lietojat citus medikamentus, kas pazemina asinsspiedienu, steroīdus, zāles vēža ārstēšanai, pretsāpju līdzekļus, zāles artrīta ārstēšanai vai kolestīramīnu un kolestipola sveķus holesterīna līmeņa pazemināšanai.

#### **CoAprovel kopā ar uzturu un dzērienu**

CoAprovel var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tā kā CoAprovel satur hidrohlortiazīdu, lietojot alkoholu, kad ārstējaties ar šīm zālēm, Jums var būt palielināta reibuma sajūta pieceļoties, īpaši, kad pieceļaties kājās no sēdus stāvokļa.

#### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

##### **Grūtniecība**

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt CoAprovel lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tūlīt Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks CoAprovel vietā lietot kādas citas zāles. CoAprovel lietošana nav ieteicama agrīnā grūtniecības periodā. To nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo CoAprovel lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

##### **Barošana ar krūti**

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties to darīt. CoAprovel lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

#### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Maz ticams, ka CoAprovel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā dažkārt iespējams reibonis vai nogurums. Ja Jums rodas šādi simptomi, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, konsultējieties ar ārstu.

**CoAprovel satur laktozi.** Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība (piem. laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

**CoAprovel satur nātriju.** Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **3. Kā lietot CoAprovel**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

## **Devas**

Ieteicamā CoAprovel deva ir viena vai divas tabletes dienā. Ārsts parasti CoAprovel paraksta tad, ja līdzšinējā paaugstināta asinsspiediena ārstēšana nav pietiekami pazeminājusi asinsspiedienu. Ārsts Jums dos norādījumus, kā pāriet no iepriekšējām zālēm uz CoAprovel.

## **Lietošanas veids**

CoAprovel ir paredzētas **iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidrums (piemēram, vienu glāzi ūdens). Jūs varat lietot CoAprovel ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Mēģiniet lietot dienas devu aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu CoAprovel lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

Maksimālā asinsspiedietu pazeminošā darbība būtu jāsasniedz 6-8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas.

## **Ja esat lietojis CoAprovel vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

## **Bērniem nevajadzētu lietot CoAprovel**

CoAprovel nevajadzētu dot bērniem, jaunākiem par 18 gadiem. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

## **Ja esat aizmirsis lietot CoAprovel**

Ja nejauši izlaista dienas deva, vienkārši lietojiet nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas blakusparādības var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja irbesartānu, novēroja ādas alerģiskas reakcijas (izsitumus, nātreni), kā arī norobežotu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu.

**Ja Jums parādās kādi no iepriekšminētajiem simptomiem vai arī sāk trūkt elpa, pārtrauciet lietot CoAprovel un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.**

Turpmāk norādīto blakusparādību biežums definēts šādi:

bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem

retāk: var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem

Klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar CoAprovel, ziņoja par šādām blakusparādībām:

### **Biežas blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša/vemšana,
- urinēšanas traucējumi,
- nogurums,
- reibonis (arī ceļoties no guļus vai sēdus stāvokļa),
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu līmeni enzīmam, kas norāda uz sirds un muskuļu funkcijām (kreatinīnkināze), vai arī palielinātu to vielu daudzumu, kas norāda uz nieru funkcijām (urīnvielas slāpekļis, kreatinīns asinīs).

**Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.**

### **Retākas blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- caureja,
- pazemināts asinsspiediens,
- ģībonis,

- paātrināta sirdsdarbība,
- pietvīkums,
- pietūkums,
- dzimumspējas traucējumi,
- asins analīzes var uzrādīt samazinātu kālija un nātrija līmeni asinīs.

**Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē,** pārrunājiet to ar savu ārstu.

### **Blakusparādības, kuras novērotas pēc CoAprovel reģistrācijas**

Pēc CoAprovel reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir: galvassāpes, zvanīšana ausīs, klepus, garšas sajūtas traucējumi, gremošanas traucējumi, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības traucējumi un pavājināta nieru darbība, palielināts kālija līmenis asinīs un tādas alerģiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums. Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Tāpat kā lietojot citas divu aktīvo vielu kombinācijas, nevar izslēgt katras atsevišķas sastāvdaļas izraisītu blakusparādību rašanos.

### **Blakusparādības, kas saistītas tikai ar irbesartānu**

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām ir ziņots arī par sāpēm krūtīs, smagām alerģiskām reakcijām (anafilaktiskais šoks), samazinātu sarkano asins šūnu skaitu (anēmija – simptomi var ietvert nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu slodzes laikā, reiboni un bālumu), trombocītu (asins recēšanai svarīgas šūnas) skaita samazināšanos un zemu cukura līmeni asinīs.

### **Blakusparādības, kas saistītas tikai ar hidrohlortiazīdu**

Apetītes zudums; kuņģa kairinājums; kuņģa krampji; aizcietējums; dzelte (dzeltena ādas un acu ābolu krāsa); aizkuņģa dziedzera iekaisums, ko novēro kā stipras sāpes vēdera augšdaļā bieži kopā ar sliktu dūšu vai vemšanu; miega traucējumi; depresija; neskaidra redze; balto asinsšūnu skaita samazināšanās, kas var izpausties kā biežas infekcijas, drudzis; samazināts trombocītu skaits (asins recei nepieciešamās šūnas), samazināts sarkano asinsšūnu skaits (anēmija), kam raksturīgs nogurums, galvassāpes, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, reiboņi un bālums; nieru slimības; plaušu problēmas, ieskaitot pneimoniju un šķidrums uzkrāšanos plaušās; pastiprināta ādas jutība pret sauli; asinsvadu iekaisums; ādas slimība, kas raksturojas ar ādas lobīšanos no visa ķermeņa; ādas sarkanā vilkēde, kurai raksturīgi izsitumi, kas var parādīties uz sejas, kakla un galvas matainās daļas; alerģiskas reakcijas; nespēks un muskuļu spazmas; izmainīts sirds ritms; asinsspiediena samazināšanās pēc ķermeņa stāvokļa maiņas; siekalu dziedzera pietūkums; palielināts cukura līmenis asinīs; cukura parādīšanās urīnā; palielināta kāda no lipīdu frakcijām asinīs; augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru.

**Ļoti retas blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

Akūts respiratorais distress (pazīmes ietver smagu elpas trūkumu, drudzi, vājumu un apjukumu).

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): ādas un lūpas vēzis (nemelanomas ādas vēzis), redzes pavājināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (pazīmes, kas var liecināt par šķidrums uzkrāšanos acs asinsvadu slānī [dzīslenes izsvīdums] vai akūtu slēgta kakta glaukomu).

Zināms, ka blakusefekti, kas saistīti ar hidrohlortiazīdu, var pastiprināties lietojot augstākas hidrohlortiazīda devas.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt CoAprovel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko CoAprovel satur

- Aktīvās vielas ir irbesartāns un hidrohlortiazīds. Katra CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablete satur 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, koloidāls hidratēts silīcija dioksīds, preželatinizēta kukurūzas ciete, dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais (E172). Skatīt 2. punktu "CoAprovel satur laktozi".

### CoAprovel ārējais izskats un iepakojums

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletes ir dzeltensārtas, abpusēji izliktas, ovālas formas, ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2775 otrā pusē.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletes ir iepakotas blisteru iepakojumos pa 14, 28, 56 vai 98 tabletēm. Piegādei slimnīcām ir pieejami arī vienas devas iepakojumi plāksnītēs pa 56 x 1 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

### Ražotājs

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +800 536389

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Κύπρος**  
C.A. Papaellina Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +44  
(0) 800 035 2525

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**  
**CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletes**  
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir CoAprovel un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CoAprovel lietošanas
3. Kā lietot CoAprovel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CoAprovel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

## **1. Kas ir CoAprovel un kādam nolūkam to lieto**

CoAprovel ir divu aktīvo vielu - irbesartāna un hidrohlortiazīda - kombinācija. Irbesartāns pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir organismā radusies viela, kas saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot asinsvadu sašaurināšanos. Tā rezultātā paaugstinās asinsspiediens. Irbesartāns novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Hidrohlortiazīds pieder pie zālēm (tā saucamajām tiazīdu grupas diurētiskām), kas izraisa urīna daudzuma palielināšanos un tādējādi pazemina asinsspiedienu. Abas CoAprovel aktīvās vielas kopā pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katra atsevišķi.

**CoAprovel lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, kad ārstēšana ar irbesartānu vai hidrohlortiazīdu vienu pašu nevar pietiekami kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.**

## **2. Kas Jums jāzina pirms CoAprovel lietošanas**

**Nelietojiet CoAprovel šādos gadījumos:**

- ja Jums ir **alerģija** pret irbesartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **alerģija** pret hidrohlortiazīdu vai zālēm, kas satur sulfonamīdus;
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no CoAprovel lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt punktu par grūtniecību);
- ja Jums ir smagi aknu vai nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir apgrūtināta urinēšana;
- ja ārsts ir noteicis, ka Jums ir nemainīgi augsts kalcija vai zems kālija līmenis asinīs;
- **ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi** un Jūs tiekat ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms CoAprovel lietošanas konsultējieties ar ārstu un **ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:**

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**;
- ja Jums ir **nieru slimība** vai ir **pārstādīta niere**;
- ja Jums ir **sirds slimība**;
- ja Jums ir **aknu slimība**;
- ja Jums ir **cukura diabēts**;



- ja Jums attīstās **zems cukura līmenis asinīs** (simptomi var ietvert svīšanu, vājumu, izsalkuma sajūtu, reiboni, trīci, galvassāpes, pietvīkumu vai bālumu, nejutīgumu, ātru un spēcīgu sirdsdarbību), īpaši ja Jums ārstē diabētu;
- ja Jums ir **sarkanā vilkēde** (*lupus erythematosus* jeb *SLE*);
- ja Jums ir **primārais aldosteronisms** (stāvoklis, saistīts ar paaugstinātu hormona aldosterona veidošanos, kas izraisa nātrija aizturi, kā rezultātā paaugstinās asinsspiediens);
- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
  - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi,
  - aliskirēnu.
- ja Jums ir bijis **ādas vēzis vai ja Jums ārstēšanas laikā rodas negaidīts ādas bojājums**. Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu, īpaši ilgstoša lielu devu lietošana, var palielināt dažu veidu ādas un lūpas vēža (nemelanomas ādas vēža) risku. CoAprovel lietošanas laikā aizsargājiet ādu pret saules gaismas un UV staru iedarbību;
- ja pēc hidrohlortiazīda lietošanas Jums agrāk ir bijušas elpošanas vai plaušu problēmas (tostarp plaušu iekaisums vai šķidrums plaušās). Ja pēc CoAprovel lietošanas Jums rodas smags elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet CoAprovel šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. CoAprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet CoAprovel nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt punktu par grūtniecību).

#### Jāpasaka ārstam:

- ja ievērojat **diētu ar zemu sāls saturu**;
- ja Jums ir tādas pazīmes kā **neparasti stipras slāpes, sausa mute, vispārējs nespēks, miegainība, muskuļu sāpes vai krampji, slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība**, kas var liecināt par CoAprovel sastāvā esošā hidrohlortiazīda pārmērīgu iedarbību;
- ja Jums ir paaugstināta **ādas jutība pret sauli** un apdeguma simptomi (kā piemēram, apsārtums, nieze, pietūkums, čulgas) parādās ātrāk nekā parasti;
- ja Jums veiks **operāciju vai dos anestēzijas līdzekļus**;
- ja CoAprovel lietošanas laikā Jums ir **redzes pavājināšanās vai vienas vai abu acu sāpes**. Tie var būt simptomi, kas liecina par šķidruma uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izsvīdumu) vai arī par spiediena paaugstināšanos acī (glaukomu), un tie var rasties dažu stundu līdz vienas nedēļas laikā pēc CoAprovel lietošanas. Tas var izraisīt neatgriezenisku redzes zudumu, ja netiek ārstēts. Ja Jums iepriekš ir bijusi alerģija pret penicilīnu vai sulfonamīdiem, risks, ka Jums radīsies šīs problēmas, iespējams, ir lielāks. Jums jāpārtrauc CoAprovel lietošana un steidzami jāmeklē medicīniska palīdzība.

Šo zāļu sastāvā esošais hidrohlortiazīds var dot pozitīvu antidopinga testa rezultātu.

#### Bērni un pusaudži

Co Aprovel nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam).

#### Citas zāles un CoAprovel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Diurētiskie līdzekļi, kā CoAprovel sastāvā esošais hidrohlortiazīds, var ietekmēt citas zāles. Ja Jūs neatrodaties stingrā ārsta uzraudzībā, litiju saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar CoAprovel.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus: ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet CoAprovel šādos gadījumos” un “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

#### **Iespējams, ka Jums būs jāveic asins analīzes, ja Jūs lietojat:**

- kālija uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošas zāles vai citus diurētiskus (urīndzenošus līdzekļus),
- dažus caurejas līdzekļus,
- podagras ārstēšanas līdzekļus,
- ārstnieciskus D vitamīna uztura bagātinātājus,
- zāles, kas regulē sirdsdarbības ritmu,
- pretdiabēta medikamentus (iekšķīgi lietojamos, piemēram, repaglinīdu, vai insulīnu),
- karbamazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai).

Svarīgi arī, lai Jūs ārstam pateiktu, ka lietojat citus medikamentus, kas pazemina asinsspiedienu, steroīdus, zāles vēža ārstēšanai, pretsāpju līdzekļus, zāles artrīta ārstēšanai vai kolestiramīnu un kolestipola sveķus holesterīna līmeņa pazemināšanai.

#### **CoAprovel kopā ar uzturu un dzērienu**

CoAprovel var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tā kā CoAprovel satur hidrohlortiazīdu, lietojot alkoholu, kad ārstējaties ar šīm zālēm, Jums var būt palielināta reibuma sajūta pieceļoties, īpaši, kad pieceļaties kājās no sēdus stāvokļa.

#### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

##### **Grūtniecība**

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt CoAprovel lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks CoAprovel vietā lietot kādas citas zāles. CoAprovel lietošana nav ieteicama agrīnā grūtniecības periodā. To nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo CoAprovel lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

##### **Barošana ar krūti**

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties to darīt. CoAprovel lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

##### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Maz ticams, ka CoAprovel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā dažkārt iespējams reibonis vai nogurums. Ja Jums rodas šādi simptomi, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, konsultējieties ar ārstu.

**CoAprovel satur laktozi.** Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība (piem. laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

**CoAprovel satur nātriju.** Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **3. Kā lietot CoAprovel**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

## **Devas**

Ieteicamā CoAprovel deva ir viena tablete dienā. Ārsts parasti CoAprovel paraksta tad, ja līdzšinējā paaugstināta asinsspiediena ārstēšana nav pietiekami pazeminājusi asinsspiedienu. Ārsts Jums dos norādījumus, kā pāriet no iepriekšējām zālēm uz CoAprovel.

## **Lietošanas veids**

CoAprovel ir paredzētas **iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidrums (piemēram, vienu glāzi ūdens). Jūs varat lietot CoAprovel ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Mēģiniet lietot dienas devu aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu CoAprovel lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

Maksimālā asinsspiedienu pazeminošā darbība būtu jāsasniedz 6-8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas.

## **Ja esat lietojis CoAprovel vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

## **Bērniem nevajadzētu lietot CoAprovel**

CoAprovel nevajadzētu dot bērniem, jaunākiem par 18 gadiem. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

## **Ja esat aizmirsis lietot CoAprovel**

Ja nejauši izlaista dienas deva, vienkārši lietojiet nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas blakusparādības var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja irbesartānu, novēroja ādas alerģiskas reakcijas (izsitumus, nātreni), kā arī norobežotu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu.

**Ja Jums parādās kādi no iepriekšminētajiem simptomiem vai arī sāk trūkt elpa, pārtrauciet lietot CoAprovel un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.**

Turpmāk norādīto blakusparādību biežums definēts šādi:

bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem

retāk: var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem

Klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar CoAprovel, ziņoja par šādām blakusparādībām:

### **Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)**

- slikta dūša/vemšana,
- urinēšanas traucējumi,
- nogurums,
- reibonis (arī ceļoties no guļus vai sēdus stāvokļa),
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu līmeni enzīmam, kas norāda uz sirds un muskuļu funkcijām (kreatinīnkināze), vai arī palielinātu to vielu daudzumu, kas norāda uz nieru funkcijām (urīnvielas slāpekļis, kreatinīns asinīs).

**Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.**

### **Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)**

- caureja,

- pazemināts asinsspiediens,
- ģībonis,
- paātrināta sirdsdarbība,
- pietvīkums,
- pietūkums,
- dzimumspējas traucējumi,
- asins analīzes var uzrādīt samazinātu kālija un nātrija līmeni asinīs.

**Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.**

### **Blakusparādības, kuras novērotas pēc CoAprovel reģistrācijas**

Pēc CoAprovel reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir: galvassāpes, zvanīšana ausīs, klepus, garšas sajūtas traucējumi, gremošanas traucējumi, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības traucējumi un pavājināta nieru darbība, palielināts kālija līmenis asinīs un tādas alerģiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums. Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Tāpat kā lietojot citas divu aktīvo vielu kombinācijas, nevar izslēgt katras atsevišķas sastāvdaļas izraisītu blakusparādību rašanos.

### **Blakusparādības, kas saistītas tikai ar irbesartānu**

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām ir ziņots arī par sāpēm krūtīs, smagām alerģiskām reakcijām (anafilaktiskais šoks), samazinātu sarkano asins šūnu skaitu (anēmija – simptomi var ietvert nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu slodzes laikā, reiboni un bālumu), trombocītu (asins recēšanai svarīgas šūnas) skaita samazināšanos un zemu cukura līmeni asinīs.

### **Blakusparādības, kas saistītas tikai ar hidrohlortiazīdu**

Apetītes zudums; kuņģa kairinājums; kuņģa krampji; aizcietējums; dzelte (dzeltena ādas un acu ābolu krāsa); aizkuņģa dziedzera iekaisums, ko novēro kā stipras sāpes vēdera augšdaļā bieži kopā ar sliktu dūšu vai vemšanu; miega traucējumi; depresija; neskaidra redze; balto asinsšūnu skaita samazināšanās, kas var izpausties kā biežas infekcijas, drudzis; samazināts trombocītu skaits (asins recei nepieciešamās šūnas), samazināts sarkano asinsšūnu skaits (anēmija), kam raksturīgs nogurums, galvassāpes, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, reiboni un bālums; nieru slimības; plaušu problēmas, ieskaitot pneimoniju un šķidrums uzkrāšanos plaušās; pastiprināta ādas jutība pret sauli; asinsvadu iekaisums; ādas slimība, kas raksturojas ar ādas lobīšanos no visa ķermeņa; ādas sarkanā vilkēde, kurai raksturīgi izsitumi, kas var parādīties uz sejas, kakla un galvas matainās daļas; alerģiskas reakcijas; nespēks un muskuļu spazmas; izmainīts sirds ritms; asinsspiediena samazināšanās pēc ķermeņa stāvokļa maiņas; siekalu dziedzeru pietūkums; palielināts cukura līmenis asinīs; cukura parādīšanās urīnā; palielināta kāda no lipīdu frakcijām asinīs; augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru. **Ļoti retas blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

Akūts respiratorais distress (pazīmes ietver smagu elpas trūkumu, drudzi, vājumu un apjukumu).

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): ādas un lūpas vēzis (nemelanomas ādas vēzis), redzes pavājināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (pazīmes, kas var liecināt par šķidrums uzkrāšanos acs asinsvadu slānī [dzīslenes izsvīdums] vai akūtu slēgta kakta glaukomu).

Zināms, ka blakusefekti, kas saistīti ar hidrohlortiazīdu, var pastiprināties lietojot augstākas hidrohlortiazīda devas.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt CoAprovel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko CoAprovel satur

- Aktīvās vielas ir irbesartāns un hidrohlortiazīds. Katra CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablete satur 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, koloidāls hidratēts silīcija dioksīds, preželatinizēta kukurūzas ciete, dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais (E172). Skatīt 2. punktu "CoAprovel satur laktozi".

### CoAprovel ārējais izskats un iepakojums

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletes ir dzeltensārtas, abpusēji izliktas, ovālas formas, ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2776 otrā pusē.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletes ir iepakotas blisteru iepakojumos pa 14, 28, 56 vai 98 tabletēm. Piegādei slimnīcām ir pieejami arī vienas devas iepakojumi plāksnītēs pa 56 x 1 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

### Ražotājs

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +800 536389

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Κύπρος**  
C.A. Papaellina Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**  
**CoAprovel 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes**  
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir CoAprovel un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CoAprovel lietošanas
3. Kā lietot CoAprovel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CoAprovel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

## **1. Kas ir CoAprovel un kādam nolūkam to lieto**

CoAprovel ir divu aktīvo vielu - irbesartāna un hidrohlortiazīda - kombinācija.

Irbesartāns pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti.

Angiotensīns-II ir organismā radusies viela, kas saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot asinsvadu sašaurināšanos. Tā rezultātā paaugstinās asinsspiediens. Irbesartāns novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu.

Hidrohlortiazīds pieder pie zālēm (tā saucamajām tiazīdu grupas diurētiskām), kas izraisa urīna daudzuma palielināšanos un tādējādi pazemina asinsspiedienu.

Abas CoAprovel aktīvās vielas kopā pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katra atsevišķi.

**CoAprovel lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, kad ārstēšana ar irbesartānu vai hidrohlortiazīdu vienu pašu nevar pietiekami kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.**

## **2. Kas Jums jāzina pirms CoAprovel lietošanas**

**Nelietojiet CoAprovel šādos gadījumos:**

- ja Jums ir **alerģija** pret irbesartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **alerģija** pret hidrohlortiazīdu vai zālēm, kas satur sulfonamīdus;
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no CoAprovel lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt punktu par grūtniecību);
- ja Jums ir smagi aknu vai nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir apgrūtināta urinēšana;
- ja ārsts ir noteicis, ka Jums ir nemainīgi augsts kalcija vai zems kālija līmenis asinīs;
- **ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi** un Jūs tiekat ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms CoAprovel lietošanas konsultējieties ar ārstu un **ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:**

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**;
- ja Jums ir **nieru slimība** vai ir **pārstādīta niere**;
- ja Jums ir **sirds slimība**;
- ja Jums ir **aknu slimības**;
- ja Jums ir **cukura diabēts**;



- ja Jums attīstās **zems cukura līmenis asinīs** (simptomi var ietvert svīšanu, vājumu, izsalkuma sajūtu, reiboni, trīci, galvassāpes, pietūkumu vai bālumu, nejutīgumu, ātru un spēcīgu sirdsdarbību), īpaši ja Jums ārstē diabētu;
- ja Jums ir **sarkanā vilkēde** (*lupus erythematosus* jeb *SLE*);
- ja Jums ir **primārais aldosteronisms** (stāvoklis, saistīts ar paaugstinātu hormona aldosterona veidošanos, kas izraisa nātrija aizturi, kā rezultātā palielinās asinsspiediens);
- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
  - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi,
  - aliskirēnu.
- ja Jums ir bijis **ādas vēzis vai ja Jums ārstēšanas laikā rodas negaidīts ādas bojājums**. Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu, īpaši ilgstoša lielu devu lietošana, var palielināt dažu veidu ādas un lūpas vēža (nemelanomas ādas vēža) risku. CoAprovel lietošanas laikā aizsargājiet ādu pret saules gaismas un UV staru iedarbību;
- ja pēc hidrohlortiazīda lietošanas Jums agrāk ir bijušas elpošanas vai plaušu problēmas (tostarp plaušu iekaisums vai šķidrums plaušās). Ja pēc CoAprovel lietošanas Jums rodas smags elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet CoAprovel šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. CoAprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet CoAprovel nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt punktu par grūtniecību).

#### Jāpasaka ārstam:

- ja ievērojat **diētu ar zemu sāls saturu**;
- ja Jums ir tādas pazīmes kā **neparasti stipras slāpes, sausa mute, vispārējs nespēks, miegainība**, muskuļu sāpes vai krampji, **slikta dūša, vemšana** vai **patoloģiski ātra sirdsdarbība**, kas var liecināt par CoAprovel sastāvā esošā hidrohlortiazīda pārmērīgu iedarbību;
- ja Jums ir paaugstināta **ādas jutība pret sauli** un apdeguma simptomi (kā piemēram, apsārtums, nieze, pietūkums, čulgas) parādās ātrāk nekā parasti;
- ja Jums veiks operāciju vai dos anestēzijas līdzekļus;
- ja CoAprovel lietošanas laikā Jums ir **redzes pavājināšanās vai vienas vai abu acu sāpes**. Tie var būt simptomi, kas liecina par šķidrums uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izvīdumu) vai arī par spiediena paaugstināšanos acī (glaukomu), un tie var rasties dažu stundu līdz vienas nedēļas laikā pēc CoAprovel lietošanas. Tas var izraisīt neatgriezenisku redzes zudumu, ja netiek ārstēts. Ja Jums iepriekš ir bijusi alerģija pret penicilīnu vai sulfonamīdiem, risks, ka Jums radīsies šīs problēmas, iespējams, ir lielāks. Jums jāpārtrauc CoAprovel lietošana un steidzami jāmeklē medicīniska palīdzība.

Šo zāļu sastāvā esošais hidrohlortiazīds var dot pozitīvu antidopinga testa rezultātu.

#### Bērni un pusaudži

Co Aprovel nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam).

#### Citas zāles un CoAprovel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Diurētiskie līdzekļi, kā CoAprovel sastāvā esošais hidrohlortiazīds, var ietekmēt citas zāles. Ja Jūs neatrodieties stingrā ārsta uzraudzībā, litiju saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar CoAprovel.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus: ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet CoAprovel šādos gadījumos” un “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

#### **Iespējams, ka Jums būs jāveic asins analīzes, ja Jūs lietojat:**

- kālija uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošas zāles vai citus diurētiskus (urīndzenošus līdzekļus),
- dažus caurejas līdzekļus,
- podagras ārstēšanas līdzekļus,
- ārstnieciskus D vitamīna uztura bagātinātājus,
- zāles, kas regulē sirdsdarbības ritmu,
- pretdiabēta medikamentus (iekšķīgi lietojamus, piemēram, repaglinīdu, vai insulīnu),
- karbamazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai).

Svarīgi arī, lai Jūs ārstam pateiktu, ka lietojat citus medikamentus, kas pazemina asinsspiedienu, steroīdus, zāles vēža ārstēšanai, pretsāpju līdzekļus, zāles artrīta ārstēšanai vai kolestiramīnu un kolestipola sveķus holesterīna līmeņa pazemināšanai.

#### **CoAprovel kopā ar uzturu un dzērienu**

CoAprovel var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tā kā CoAprovel satur hidrohlortiazīdu, lietojot alkoholu, kad ārstējaties ar šīm zālēm, Jums var būt palielināta reibuma sajūta pieceļoties, īpaši tad, kad pieceļoties kājās no sēdus stāvokļa.

#### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

##### **Grūtniecība**

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt CoAprovel lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tūlīt Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks CoAprovel vietā lietot kādas citas zāles. CoAprovel lietošana nav ieteicama agrīnā grūtniecības periodā. To nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo CoAprovel lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

##### **Barošana ar krūti**

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties to darīt. CoAprovel lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

#### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Maz ticams, ka CoAprovel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā dažkārt iespējams reibonis vai nogurums. Ja Jums rodas šādi simptomi, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, konsultējieties ar ārstu.

**CoAprovel satur laktozi.** Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība (piem. laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

**CoAprovel satur nātriju.** Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **3. Kā lietot CoAprovel**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

## **Devas**

Ieteicamā CoAprovel deva ir viena vai divas tabletes dienā. Ārsts parasti CoAprovel paraksta tad, ja līdzšinējā paaugstināta asinsspiediena ārstēšana nav pietiekami pazeminājusi asinsspiedienu. Ārsts Jums dos norādījumus, kā pāriet no iepriekšējām zālēm uz CoAprovel.

## **Lietošanas veids**

CoAprovel ir paredzētas **iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidrums (piemēram, vienu glāzi ūdens). Jūs varat lietot CoAprovel ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Mēģiniet lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu CoAprovel lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

Maksimālā asinsspiedienu pazeminošā darbība būtu jāsasniedz 6–8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas.

## **Ja esat lietojis CoAprovel vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

## **Bērniem nevajadzētu lietot CoAprovel**

CoAprovel nevajadzētu dot bērniem, jaunākiem par 18 gadiem. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

## **Ja esat aizmirsis lietot CoAprovel**

Ja nejauši izlaista dienas deva, vienkārši lietojiet nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas blakusparādības var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja irbesartānu, novēroja ādas alerģiskas reakcijas (izsitumus, nātreni), kā arī norobežotu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu.

**Ja Jums parādās kādi no iepriekšminētajiem simptomiem vai arī sāk trūkt elpa**, pārtrauciet lietot CoAprovel un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Turpmāk norādīto blakusparādību biežums definēts šādi:

bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem

retāk: var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem

Klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar CoAprovel, ziņoja par šādām blakusparādībām:

### **Biežas blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša/vemšana,
- urinēšanas traucējumi,
- nogurums,
- reibonis (arī ceļoties no guļus vai sēdus stāvokļa),
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu līmeni enzīmam, kas norāda uz sirds un muskuļu funkcijām (kreatinīnkināze), vai arī palielinātu to vielu daudzumu, kas norāda uz nieru funkcijām (urīnvielas slāpekļlis, kreatinīns asinīs).

**Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē**, pārrunājiet to ar savu ārstu.

### **Retākas blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- caureja,
- pazemināts asinsspiediens,

- ģībonis,
- paātrināta sirdsdarbība,
- pietvīkums,
- pietūkums,
- dzimumspējas traucējumi,
- asins analīzes var uzrādīt samazinātu kālija un nātrija līmeni asinīs.

**Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.**

### **Blakusparādības, kuras novērotas pēc CoAprovel reģistrācijas**

Pēc CoAprovel reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir: galvassāpes, zvanīšana ausīs, klepus, garšas sajūtas traucējumi, gremošanas traucējumi, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības traucējumi un pavājināta nieru darbība, palielināts kālija līmenis asinīs un tādas alerģiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums. Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Tāpat kā lietojot citas divu aktīvo vielu kombinācijas, nevar izslēgt katras atsevišķas sastāvdaļas izraisītu blakusparādību rašanos.

### **Blakusparādības, kas saistītas tikai ar irbesartānu**

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām ir ziņots arī par sāpēm krūtīs, smagām alerģiskām reakcijām (anafilaktiskais šoks), samazinātu sarkano asins šūnu skaitu (anēmija – simptomi var ietvert nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu slodzes laikā, reiboni un bālumu), trombocītu (asins recēšanai svarīgas šūnas) skaita samazināšanos un zemu cukura līmeni asinīs.

### **Blakusparādības, kas saistītas tikai ar hidrohlortiazīdu**

Apetītes zudums; kuņģa kairinājums; kuņģa krampji; aizcietējums; dzelte (dzeltena ādas un acu ābolu krāsa); aizkuņģa dziedzera iekaisums, ko novēro kā stipras sāpes vēdera augšdaļā bieži kopā ar sliktu dūšu vai vemšanu; miega traucējumi; depresija; neskaidra redze; balto asinsšūnu skaita samazināšanās, kas var izpausties kā biežas infekcijas, drudzis; samazināts trombocītu skaits (asins recei nepieciešamās šūnas), samazināts sarkano asinsšūnu skaits (anēmija), kam raksturīgs nogurums, galvassāpes, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, reiboņi un bālums; nieru slimības; plaušu problēmas, ieskaitot pneimoniju un šķidrums uzkrāšanos plaušās; pastiprināta ādas jutība pret sauli; asinsvadu iekaisums; ādas slimība, kas raksturojas ar ādas lobīšanos no visa ķermeņa; ādas sarkanā vilkēde, kurai raksturīgi izsitumi, kas var parādīties uz sejas, kakla un galvas matainās daļas; alerģiskas reakcijas; nespēks un muskuļu spazmas; izmainīts sirds ritms; asinsspiediena samazināšanās pēc ķermeņa stāvokļa maiņas; siekalu dziedzera pietūkums; palielināts cukura līmenis asinīs; cukura parādīšanās urīnā; palielināta kāda no lipīdu frakcijām asinīs; augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru. **Ļoti retas blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

Akūts respiratorais distress (pazīmes ietver smagu elpas trūkumu, drudzi, vājumu un apjukumu).

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): ādas un lūpas vēzis (nemelanomas ādas vēzis), redzes pavājināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (pazīmes, kas var liecināt par šķidrums uzkrāšanos acs asinsvadu slānī [dzīslenes izsvīdums] vai akūtu slēgta kakta glaukomu).

Zināms, ka blakusefekti, kas saistīti ar hidrohlortiazīdu, var pastiprināties lietojot augstākas hidrohlortiazīda devas.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt CoAprovel**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko CoAprovel satur**

- Aktīvās vielas ir irbesartāns un hidrohlortiazīds. Katra CoAprovel 150 mg/12,5 mg apvalkotā tablete satur 150 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrijs sāls, hipromeloze, silīcija dioksīds, magnija stearāts, titāna dioksīds, makrogols 3000, dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais, karnaubas vasks. Skatīt 2. punktu "CoAprovel satur laktozi".

### **CoAprovel ārējais izskats un iepakojums:**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir dzeltensārtas, abpusēji izliektas, ovālas formas, ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2875 otrā pusē.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas blisteru iepakojumos pa 14, 28, 30, 56, 84, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm. Piegādei slimnīcām ir pieejami arī vienas devas iepakojumi plāksnītēs pa 56 x 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

### **Ražotājs**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +800 536389

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Κύπρος**

C.A. Papaellina Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**  
**CoAprovel 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes**  
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir CoAprovel un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CoAprovel lietošanas
3. Kā lietot CoAprovel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CoAprovel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

## **1. Kas ir CoAprovel un kādam nolūkam to lieto**

CoAprovel ir divu aktīvo vielu - irbesartāna un hidrohlortiazīda - kombinācija. Irbesartāns pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir organismā radusies viela, kas saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot asinsvadu sašaurināšanos. Tā rezultātā paaugstinās asinsspiediens. Irbesartāns novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Hidrohlortiazīds pieder pie zālēm (tā saucamajām tiazīdu grupas diurētiskām), kas izraisa urīna daudzuma palielināšanos un tādējādi pazemina asinsspiedienu. Abas CoAprovel aktīvās vielas kopā pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katra atsevišķi.

**CoAprovel lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, kad ārstēšana ar irbesartānu vai hidrohlortiazīdu vienu pašu nevar pietiekami kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.**

## **2. Kas Jums jāzina pirms CoAprovel lietošanas**

**Nelietojiet CoAprovel šādos gadījumos:**

- ja Jums ir **alerģija** pret irbesartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **alerģija** pret hidrohlortiazīdu vai zālēm, kas satur sulfonamīdus;
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no CoAprovel lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt punktu par grūtniecību);
- ja Jums ir smagi aknu vai nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir apgrūtināta urinēšana;
- ja ārsts ir noteicis, ka Jums ir nemainīgi augsts kalcija vai zems kālija līmenis asinīs;
- **ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi** un Jūs tiekat ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms CoAprovel lietošanas konsultējieties ar ārstu un **ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:**

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**;
- ja Jums ir **nieru slimība** vai ir **pārstādīta niere**;
- ja Jums ir **sirds slimība**;
- ja Jums ir **aknu slimības**;
- ja Jums ir **cukura diabēts**;



- ja Jums attīstās **zems cukura līmenis asinīs** (simptomi var ietvert svīšanu, vājumu, izsalkuma sajūtu, reiboni, trīci, galvassāpes, pietvīkumu vai bālumu, nejutīgumu, ātru un spēcīgu sirdsdarbību), īpaši ja Jums ārstē diabētu;
- ja Jums ir **sarkanā vilkēde** (*lupus erythematosus* jeb *SLE*);
- ja Jums ir **primārais aldosteronisms** (stāvoklis, saistīts ar paaugstinātu hormona aldosterona veidošanos, kas izraisa nātrija aizturi, kā rezultātā palielinās asinsspiediens);
- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
  - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi,
  - aliskirēnu.
- ja Jums ir bijis **ādas vēzis vai ja Jums ārstēšanas laikā rodas negaidīts ādas bojājums**. Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu, īpaši ilgstoša lielu devu lietošana, var palielināt dažu veidu ādas un lūpas vēža (nemelanomas ādas vēža) risku. CoAprovel lietošanas laikā aizsargājiet ādu pret saules gaismas un UV staru iedarbību;
- ja pēc hidrohlortiazīda lietošanas Jums agrāk ir bijušas elpošanas vai plaušu problēmas (tostarp plaušu iekaisums vai šķidrums plaušās). Ja pēc CoAprovel lietošanas Jums rodas smags elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet CoAprovel šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. CoAprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet CoAprovel nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt punktu par grūtniecību).

#### **Jāpasaka ārstam:**

- ja ievērojat **diētu ar zemu sāls saturu**;
- ja Jums ir tādas pazīmes kā **neparasti stipras slāpes, sausa mute, vispārējs nespēks, miegainība**, muskuļu sāpes vai krampji, **slikta dūša, vemšana** vai **patoloģiski ātra sirdsdarbība**, kas var liecināt par CoAprovel sastāvā esošā hidrohlortiazīda pārmērīgu iedarbību;
- ja Jums ir paaugstināta **ādas jutība pret sauli** un apdeguma simptomi (kā piemēram, apsārtums, nieze, pietūkums, čulgas) parādās ātrāk nekā parasti;
- ja Jums veiks operāciju vai dos **anestēzijas līdzekļus**;
- ja CoAprovel lietošanas laikā Jums ir **redzes pavājināšanās vai vienas vai abu acu sāpes**. Tie var būt simptomi, kas liecina par šķidruma uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izsvīdumu) vai arī par spiediena paaugstināšanos acī (glaukomu), un tie var rasties dažu stundu līdz vienas nedēļas laikā pēc CoAprovel lietošanas. Tas var izraisīt neatgriezenisku redzes zudumu, ja netiek ārstēts. Ja Jums iepriekš ir bijusi alerģija pret penicilīnu vai sulfonamīdiem, risks, ka Jums radīsies šīs problēmas, iespējams, ir lielāks. Jums jāpārtrauc CoAprovel lietošana un steidzami jāmeklē medicīniska palīdzība.

Šo zāļu sastāvā esošais hidrohlortiazīds var dot pozitīvu antidopinga testa rezultātu.

#### **Bērni un pusaudži**

Co Aprovel nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam).

#### **Citas zāles un CoAprovel**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Diurētiskie līdzekļi, kā CoAprovel sastāvā esošais hidrohlortiazīds, var ietekmēt citas zāles. Ja Jūs neatrodaties stingrā ārsta uzraudzībā, litiju saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar CoAprovel.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus:

ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet CoAprovel šādos gadījumos” un “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

#### **Iespējams, ka Jums būs jāveic asins analīzes, ja Jūs lietojat:**

- kālija uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošas zāles vai citus diurētiskus (urīndzenošus līdzekļus),
- dažus caurejas līdzekļus,
- podagras ārstēšanas līdzekļus,
- ārstnieciskus D vitamīna uztura bagātinātājus,
- zāles, kas regulē sirdsdarbības ritmu,
- pretdiabēta medikamentus (iekšķīgi lietojamus, piemēram, repaglinīdu, vai insulīnu),
- karbamazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai).

Svarīgi arī, lai Jūs ārstam pateiktu, ka lietojat citus medikamentus, kas pazemina asinsspiedienu, steroīdus, zāles vēža ārstēšanai, pretsāpju līdzekļus, zāles artrīta ārstēšanai vai kolestiramīnu un kolestipola sveķus holesterīna līmeņa pazemināšanai.

#### **CoAprovel kopā ar uzturu un dzērienu**

CoAprovel var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tā kā CoAprovel satur hidrohlortiazīdu, lietojot alkoholu, kad ārstējaties ar šīm zālēm, Jums var būt palielināta reibuma sajūta pieceļoties, īpaši tad, kad pieceļaties kājās no sēdus stāvokļa.

#### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

##### **Grūtniecība**

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt CoAprovel lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks CoAprovel vietā lietot kādas citas zāles. CoAprovel lietošana nav ieteicama agrīnā grūtniecības periodā. To nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo CoAprovel lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

##### **Barošana ar krūti**

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties to darīt. CoAprovel lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

##### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Maz ticams, ka CoAprovel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā dažkārt iespējams reibonis vai nogurums. Ja Jums rodas šādi simptomi, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, konsultējieties ar ārstu.

**CoAprovel satur laktozi.** Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība (piem. laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

**CoAprovel satur nātriju.** Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **3. Kā lietot CoAprovel**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

## Devas

Ieteicamā CoAprovel deva ir viena tablete dienā. Ārsts parasti CoAprovel paraksta tad, ja līdzšinējā paaugstināta asinsspiediena ārstēšana nav pietiekami pazeminājusi asinsspiedienu. Ārsts Jums dos norādījumus, kā pāriet no iepriekšējām zālēm uz CoAprovel.

## Lietošanas veids

CoAprovel ir paredzētas **iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidrums (piemēram, vienu glāzi ūdens). Jūs varat lietot CoAprovel ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Mēģiniet lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu CoAprovel lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

Maksimālā asinsspiedienu pazeminošā darbība būtu jāsasniedz 6–8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas.

## Ja esat lietojis CoAprovel vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

## Bērniem nevajadzētu lietot CoAprovel

CoAprovel nevajadzētu dot bērniem, jaunākiem par 18 gadiem. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

## Ja esat aizmirsis lietot CoAprovel

Ja nejauši izlaista dienas deva, vienkārši lietojiet nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas blakusparādības var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja irbesartānu, novēroja ādas alerģiskas reakcijas (izsitumus, nātreni), kā arī norobežotu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu.

**Ja Jums parādās kādi no iepriekšminētajiem simptomiem vai arī sāk trūkt elpa, pārtrauciet lietot CoAprovel un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.**

Turpmāk norādīto blakusparādību biežums definēts šādi:

bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem

retāk: var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem

Klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar CoAprovel, ziņoja par šādām blakusparādībām:

### **Biežas blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša/vemšana,
- urinēšanas traucējumi,
- nogurums,
- reibonis (arī ceļoties no guļus vai sēdus stāvokļa),
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu līmeni enzīmam, kas norāda uz sirds un muskuļu funkcijām (kreatinīnkināze), vai arī palielinātu to vielu daudzumu, kas norāda uz nieru funkcijām (urīnvielas slāpekļlis, kreatinīns asinīs).

**Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.**

### **Retākas blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- caureja,
- pazemināts asinsspiediens,

- ģībonis,
- paātrināta sirdsdarbība,
- pietvīkums,
- pietūkums,
- dzimumspējas traucējumi,
- asins analīzes var uzrādīt samazinātu kālija un nātrija līmeni asinīs.

**Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē,** pārrunājiet to ar savu ārstu.

### **Blakusparādības, kuras novērotas pēc CoAprovel reģistrācijas**

Pēc CoAprovel reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir: galvassāpes, zvanīšana ausīs, klepus, garšas sajūtas traucējumi, gremošanas traucējumi, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības traucējumi un pavājināta nieru darbība, palielināts kālija līmenis asinīs un tādas alerģiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums. Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Tāpat kā lietojot citas divu aktīvo vielu kombinācijas, nevar izslēgt katras atsevišķas sastāvdaļas izraisītu blakusparādību rašanos.

### **Blakusparādības, kas saistītas tikai ar irbesartānu**

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām ir ziņots arī par sāpēm krūtīs, smagām alerģiskām reakcijām (anafilaktiskais šoks), samazinātu sarkano asins šūnu skaitu (anēmija – simptomi var ietvert nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu slodzes laikā, reiboni un bālumu), trombocītu (asins recēšanai svarīgas šūnas) skaita samazināšanos un zemu cukura līmeni asinīs.

### **Blakusparādības, kas saistītas tikai ar hidrohlortiazīdu**

Apetītes zudums; kuņģa kairinājums; kuņģa krampji; aizcietējums; dzelte (dzeltena ādas un acu ābolu krāsa); aizkuņģa dziedzera iekaisums, ko novēro kā stipras sāpes vēdera augšdaļā bieži kopā ar sliktu dūšu vai vemšanu; miega traucējumi; depresija; neskaidra redze; balto asinsšūnu skaita samazināšanās, kas var izpausties kā biežas infekcijas, drudzis; samazināts trombocītu skaits (asins recei nepieciešamās šūnas), samazināts sarkano asinsšūnu skaits (anēmija), kam raksturīgs nogurums, galvassāpes, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, reiboņi un bālums; nieru slimības; plaušu problēmas, ieskaitot pneimoniju un šķidrums uzkrāšanos plaušās; pastiprināta ādas jutība pret sauli; asinsvadu iekaisums; ādas slimība, kas raksturojas ar ādas lobīšanos no visa ķermeņa; ādas sarkanā vilkēde, kurai raksturīgi izsitumi, kas var parādīties uz sejas, kakla un galvas matainās daļas; alerģiskas reakcijas; nespēks un muskuļu spazmas; izmainīts sirds ritms; asinsspiediena samazināšanās pēc ķermeņa stāvokļa maiņas; siekalu dziedzera pietūkums; palielināts cukura līmenis asinīs; cukura parādīšanās urīnā; palielināta kāda no lipīdu frakcijām asinīs; augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru.

**Ļoti retas blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

Akūts respiratorais distress (pazīmes ietver smagu elpas trūkumu, drudzi, vājumu un apjukumu).

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): ādas un lūpas vēzis (nemelanomas ādas vēzis), redzes pavājināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (pazīmes, kas var liecināt par šķidrums uzkrāšanos acs asinsvadu slānī [dzīslenes izsvīdums] vai akūtu slēgta kakta glaukomu).

Zināms, ka blakusefekti, kas saistīti ar hidrohlortiazīdu, var pastiprināties lietojot augstākas hidrohlortiazīda devas.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt CoAprovel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko CoAprovel satur

- Aktīvās vielas ir irbesartāns un hidrohlortiazīds. Katra CoAprovel 300 mg/12,5 mg apvalkotā tablete satur 300 mg irbesartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, silīcija dioksīds, magnija stearāts, titāna dioksīds, makrogols 3000, dzelzs oksīdi, sarkanais un dzeltenais, karnaubas vasks. Skatīt 2. punktu "CoAprovel satur laktozi".

### CoAprovel ārējais izskats un iepakojums:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir dzeltensārtas, abpusēji izliektas, ovālas formas, ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2876 otrā pusē.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas blisteru iepakojumos pa 14, 28, 30, 56, 84, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm. Piegādei slimnīcām ir pieejami arī vienas devas iepakojumi plāksnītēs pa 56 x 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

### Ražotājs

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +800 536389

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Κύπρος**  
C.A. Papaellina Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**  
**CoAprovel 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes**  
irbesartanum/hydrochlorothiazidum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir CoAprovel un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CoAprovel lietošanas
3. Kā lietot CoAprovel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CoAprovel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

## **1. Kas ir CoAprovel un kādam nolūkam to lieto**

CoAprovel ir divu aktīvo vielu - irbesartāna un hidrohlortiazīda - kombinācija. Irbesartāns pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir organismā radusies viela, kas saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot asinsvadu sašaurināšanos. Tā rezultātā paaugstinās asinsspiediens. Irbesartāns novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Hidrohlortiazīds pieder pie zālēm (tā saucamajām tiazīdu grupas diurētiskām), kas izraisa urīna daudzuma palielināšanos un tādējādi pazemina asinsspiedienu. Abas CoAprovel aktīvās vielas kopā pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katra atsevišķi.

**CoAprovel lieto, lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu, kad ārstēšana ar irbesartānu vai hidrohlortiazīdu vienu pašu nevar pietiekami kontrolēt Jūsu asinsspiedienu.**

## **2. Kas Jums jāzina pirms CoAprovel lietošanas**

**Nelietojiet CoAprovel šādos gadījumos:**

- ja Jums ir **alerģija** pret irbesartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **alerģija** pret hidrohlortiazīdu vai zālēm, kas satur sulfonamīdus;
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no CoAprovel lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt punktu par grūtniecību);
- ja Jums ir smagi aknu vai nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir apgrūtināta urinēšana;
- ja ārsts ir noteicis, ka Jums ir nemainīgi augsts kalcijs vai zems kālija līmenis asinīs;
- **ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi** un Jūs tiek ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms CoAprovel lietošanas konsultējieties ar ārstu un **ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:**

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**;
- ja Jums ir **nieru slimība** vai ir **pārstādīta niere**;
- ja Jums ir **sirds slimība**;
- ja Jums ir **aknu slimības**;
- ja Jums ir **cukura diabēts**;



- ja Jums attīstās **zems cukura līmenis asinīs** (simptomi var ietvert svīšanu, vājumu, izsalkuma sajūtu, reiboni, trīci, galvassāpes, pietvīkumu vai bālumu, nejutīgumu, ātru un spēcīgu sirdsdarbību), īpaši ja Jums ārstē diabētu;
- ja Jums ir **sarkanā vilkēde** (*lupus erythematosus* jeb *SLE*);
- ja Jums ir **primārais aldosteronisms** (stāvoklis, saistīts ar paaugstinātu hormona aldosterona veidošanos, kas izraisa nātrija aizturi, kā rezultātā palielinās asinsspiediens);
- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
  - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi,
  - aliskirēnu.
- ja Jums ir bijis **ādas vēzis vai ja Jums ārstēšanas laikā rodas negaidīts ādas bojājums**. Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu, īpaši ilgstoša lielu devu lietošana, var palielināt dažu veidu ādas un lūpas vēža (nemelanomas ādas vēža) risku. CoAprovel lietošanas laikā aizsargājiet ādu pret saules gaismas un UV staru iedarbību;
- ja pēc hidrohlortiazīda lietošanas Jums agrāk ir bijušas elpošanas vai plaušu problēmas (tostarp plaušu iekaisums vai šķidrums plaušās). Ja pēc CoAprovel lietošanas Jums rodas smags elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet CoAprovel šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. CoAprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet CoAprovel nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt punktu par grūtniecību).

#### Jāpasaka ārstam:

- ja ievērojat **diētu ar zemu sāls saturu**;
- ja Jums ir tādas pazīmes kā **neparasti stipras slāpes, sausa mute, vispārējs nespēks, miegainība**, muskuļu sāpes vai krampji, **slikta dūša, vemšana vai patoloģiski ātra sirdsdarbība**, kas var liecināt par CoAprovel sastāvā esošā hidrohlortiazīda pārmērīgu iedarbību;
- ja Jums ir paaugstināta **ādas jutība pret sauli** un apdeguma simptomi (kā piemēram, apsārtums, nieze, pietūkums, čulgas) parādās ātrāk nekā parasti;
- ja Jums **veiks operāciju vai dos anestēzijas līdzekļus**;
- ja CoAprovel lietošanas laikā Jums ir **redzes pavājināšanās vai vienas vai abu acu sāpes**. Tie var būt simptomi, kas liecina par šķidruma uzkrāšanos acs asinsvadu slānī (dzīslenes izvīdumu) vai arī par spiediena paaugstināšanos acī (glaukomu), un tie var rasties dažu stundu līdz vienas nedēļas laikā pēc CoAprovel lietošanas. Tas var izraisīt neatgriezenisku redzes zudumu, ja netiek ārstēts. Ja Jums iepriekš ir bijusi alerģija pret penicilīnu vai sulfonamīdiem, risks, ka Jums radīsies šīs problēmas, iespējams, ir lielāks. Jums jāpārtrauc CoAprovel lietošana un steidzami jāmeklē medicīniska palīdzība.

Šo zāļu sastāvā esošais hidrohlortiazīds var dot pozitīvu antidopinga testa rezultātu.

#### Bērni un pusaudži

Co Aprovel nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam).

#### Citas zāles un CoAprovel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Diurētiskie līdzekļi, kā CoAprovel sastāvā esošais hidrohlortiazīds, var ietekmēt citas zāles. Ja Jūs neatrodaties stingrā ārsta uzraudzībā, litiju saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar CoAprovel.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus: ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet CoAprovel šādos gadījumos” un “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

#### **Iespējams, ka Jums būs jāveic asins analīzes, ja Jūs lietojat:**

- kālija uztura bagātinātājus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošas zāles vai citus diurētiskus (urīndzenošus līdzekļus),
- dažus caurejas līdzekļus,
- podagras ārstēšanas līdzekļus,
- ārstnieciskus D vitamīna uztura bagātinātājus,
- zāles, kas regulē sirdsdarbības ritmu,
- pretdiabēta medikamentus (iekšķīgi lietojamos, piemēram, repaglinīdu, vai insulīnu),
- karbamazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai).

Svarīgi arī, lai Jūs ārstam pateiktu, ka lietojat citus medikamentus, kas pazemina asinsspiedienu, steroidus, zāles vēža ārstēšanai, pretsāpju līdzekļus, zāles artrīta ārstēšanai vai kolestiramīnu un kolestipola sveķus holesterīna līmeņa pazemināšanai.

#### **CoAprovel kopā ar uzturu un dzērienu**

CoAprovel var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Tā kā CoAprovel satur hidrohlortiazīdu, lietojot alkoholu, kad ārstējaties ar šīm zālēm, Jums var būt palielināta reibuma sajūta pieceļoties, īpaši tad, kad pieceļoties kājās no sēdus stāvokļa.

#### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

##### **Grūtniecība**

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt CoAprovel lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks CoAprovel vietā lietot kādas citas zāles. CoAprovel lietošana nav ieteicama agrīnā grūtniecības periodā. To nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo CoAprovel lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

##### **Barošana ar krūti**

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties to darīt. CoAprovel lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

#### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Maz ticams, ka CoAprovel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā dažkārt iespējams reibonis vai nogurums. Ja Jums rodas šādi simptomi, pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, konsultējieties ar ārstu.

**CoAprovel satur laktozi.** Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība (piem. laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

**CoAprovel satur nātriju.** Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **3. Kā lietot CoAprovel**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

## **Devas**

Ieteicamā CoAprovel deva ir viena tablete dienā. Ārsts parasti CoAprovel paraksta tad, ja līdzšinējā paaugstināta asinsspiediena ārstēšana nav pietiekami pazeminājusi asinsspiedienu. Ārsts Jums dos norādījumus, kā pāriet no iepriekšējām zālēm uz CoAprovel.

## **Lietošanas veids**

CoAprovel ir paredzētas **iekšķīgai lietošanai**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidrums (piemēram, vienu glāzi ūdens). Jūs varat lietot CoAprovel ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Mēģiniet lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu CoAprovel lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

Maksimālā asinsspiedienu pazeminošā darbība būtu jāsasniedz 6–8 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas.

## **Ja esat lietojis CoAprovel vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

## **Bērniem nevajadzētu lietot CoAprovel**

CoAprovel nevajadzētu dot bērniem, jaunākiem par 18 gadiem. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

## **Ja esat aizmirsis lietot CoAprovel**

Ja nejauši izlaista dienas deva, vienkārši lietojiet nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas blakusparādības var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja irbesartānu, novēroja ādas alerģiskas reakcijas (izsitumus, nātreni), kā arī norobežotu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu.

**Ja Jums parādās kādi no iepriekšminētajiem simptomiem vai arī sāk trūkt elpa, pārtrauciet lietot CoAprovel un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.**

Turpmāk norādīto blakusparādību biežums definēts šādi:

bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem  
retāk: var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem

Klīniskos pētījumos, kuros pacienti tika ārstēti ar CoAprovel, ziņoja par šādām blakusparādībām:

### **Biežas blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša/vemšana,
- urinēšanas traucējumi,
- nogurums,
- reibonis (arī ceļoties no guļus vai sēdus stāvokļa),
- asins analīzes var uzrādīt palielinātu līmeni enzīmam, kas norāda uz sirds un muskuļu funkcijām (kreatinīnkināze), vai arī palielinātu to vielu daudzumu, kas norāda uz nieru funkcijām (urīnvielas slāpekļis, kreatinīns asinīs).

**Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.**

### **Retākas blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- caureja,

- pazemināts asinsspiediens,
- ģībonis,
- paātrināta sirdsdarbība,
- pietvīkums,
- pietūkums,
- dzimumspējas traucējumi,
- asins analīzes var uzrādīt samazinātu kālija un nātrija līmeni asinīs.

**Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums traucē, pārrunājiet to ar savu ārstu.**

### **Blakusparādības, kuras novērotas pēc CoAprovel reģistrācijas**

Pēc CoAprovel reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir: galvassāpes, zvanīšana ausīs, klepus, garšas sajūtas traucējumi, gremošanas traucējumi, sāpes locītavās un muskuļos, aknu darbības traucējumi un pavājināta nieru darbība, palielināts kālija līmenis asinīs un tādas alergiskas reakcijas kā izsitumi, nātrene, sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums. Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Tāpat kā lietojot citas divu aktīvo vielu kombinācijas, nevar izslēgt katras atsevišķas sastāvdaļas izraisītu blakusparādību rašanos.

### **Blakusparādības, kas saistītas tikai ar irbesartānu**

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām ir ziņots arī par sāpēm krūtīs, smagām alergiskām reakcijām (anafilaktiskais šoks), samazinātu sarkano asins šūnu skaitu (anēmija – simptomi var ietvert nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu slodzes laikā, reiboni un bālumu), trombocītu (asins recēšanai svarīgas šūnas) skaita samazināšanos un zemu cukura līmeni asinīs.

### **Blakusparādības, kas saistītas tikai ar hidrohlortiazīdu**

Apetītes zudums; kuņģa kairinājums; kuņģa krampji; aizcietējums; dzelte (dzeltena ādas un acu ābolu krāsa); aizkuņģa dziedzera iekaisums, ko novēro kā stipras sāpes vēdera augšdaļā bieži kopā ar sliktu dūšu vai vemšanu; miega traucējumi; depresija; neskaidra redze; balto asinsšūnu skaita samazināšanās, kas var izpausties kā biežas infekcijas, drudzis; samazināts trombocītu skaits (asins recei nepieciešamās šūnas), samazināts sarkano asinsšūnu skaits (anēmija), kam raksturīgs nogurums, galvassāpes, elpas trūkums fiziskas slodzes laikā, reiboni un bālums; nieru slimības; plaušu problēmas, ieskaitot pneimoniju un šķidrums uzkrāšanos plaušās; pastiprināta ādas jutība pret sauli; asinsvadu iekaisums; ādas slimība, kas raksturojas ar ādas lobīšanos no visa ķermeņa; ādas sarkanā vilkēde, kurai raksturīgi izsitumi, kas var parādīties uz sejas, kakla un galvas matainās daļas; alergiskas reakcijas; nespēks un muskuļu spazmas; izmainīts sirds ritms; asinsspiediena samazināšanās pēc ķermeņa stāvokļa maiņas; siekalu dziedzeru pietūkums; palielināts cukura līmenis asinīs; cukura parādīšanās urīnā; palielināta kāda no lipīdu frakcijām asinīs; augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru.

**Ļoti retas blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

Akūts respiratorais distress (pazīmes ietver smagu elpas trūkumu, drudzi, vājumu un apjukumu).

**Nav zināmi** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): ādas un lūpas vēzis (nemelanomas ādas vēzis), redzes pavājināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (pazīmes, kas var liecināt par šķidrums uzkrāšanos acs asinsvadu slānī [dzīslenes izsvīdums] vai akūtu slēgta kakta glaukomu).

Zināms, ka blakusefekti, kas saistīti ar hidrohlortiazīdu, var pastiprināties lietojot augstākas hidrohlortiazīda devas.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt CoAprovel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko CoAprovel satur

- Aktīvās vielas ir irbesartāns un hidrohlortiazīds. Katra CoAprovel 300 mg/25 mg apvalkotā tablete satur 300 mg irbesartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, silīcija dioksīds, magnija stearāts, titāna dioksīds, makrogols 3350, dzelzs oksīdi, sarkanais, dzeltenais un melnais, preželatinizēta ciete, karnaubas vasks. Skatīt 2. punktu "CoAprovel satur laktozi".

### CoAprovel ārējais izskats un iepakojums:

CoAprovel 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir rozā, abpusēji izliektas, ovālas formas, ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2788 otrā pusē.

CoAprovel 300 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas blisteru iepakojumos pa 14, 28, 30, 56, 84, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm. Piegādei slimnīcām ir pieejami arī vienas devas iepakojumi plāksnītēs pa 56 x 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

### Ražotājs

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francija

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours – Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 52 52 010  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +800 536389

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**

Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Κύπρος**  
C.A. Papaellina Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.