

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 26,65 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Ferskenfarget, bikonveks, oval-formet med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2775 trykt på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Denne fastdosekombinasjonen er indisert hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med irbesartan eller hydroklortiazid alene (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

CoAprovel kan tas en gang daglig, til eller utenom måltider.

Dosetitrering med de enkelte komponentene (dvs. irbesartan og hydroklortiazid) kan anbefales.

Når det anses klinisk hensiktsmessig, kan direkte skifte fra monoterapi til fast kombinasjon vurderes:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kan gis til pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med irbesartan 300 mg eller CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Doser høyere enn 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gang daglig anbefales ikke.

Om nødvendig kan CoAprovel gis sammen med et annet legemiddel mot hypertensjon (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Pga. hydroklortiazidkomponenten anbefales ikke CoAprovel til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min). Loop-diuretika bør velges framfor tiazider til disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er  $\geq$  30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

### *Nedsatt leverfunksjon*

CoAprovel er ikke indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tiazider bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen doseringsjustering av CoAprovel er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

### *Eldre*

Ingen doseringsjustering av CoAprovel er nødvendig hos eldre.

### *Pediatrisk populasjon*

CoAprovel anbefales ikke brukt hos barn og ungdom på grunn av at sikkerhet og effekt ennå ikke har blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller andre sulfonamidderiverte substanser (hydroklortiazid er en sulfonamidderivert substans)
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase
- Samtidig bruk av CoAprovel og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Hypotensjon - volumdepleterte pasienter: CoAprovel har i sjeldne tilfeller vært assosiert med symptomatisk hypotensjon hos hypertensive pasienter uten andre risikofaktorer for hypotensjon. Symptomatisk hypotensjon kan forventes å oppstå hos pasienter som har volum- og/eller natriummangel etter intensiv diuretikabehandling, saltrestriksjon, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før man starter behandling med CoAprovel.

Renal arteriestenose – renovaskulær hypertensjon: det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral renal arteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med angiotensin konvertasehemmere eller angiotensin-II reseptor antagonist. Selv om dette ikke er dokumentert for CoAprovel, kan man forvente en lignende effekt.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte: når CoAprovel brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium, kreatinin og urinsyre i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av CoAprovel hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon. CoAprovel skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Tiaziddiuretisk azotemi kan opptre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er ≥ 30 ml/min. Imidlertid bør forsiktighet utvises hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min) som får denne fastdosekombinasjonen.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS): Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1). Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-

hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Nedsatt leverfunksjon: tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, ettersom mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse hepatisk koma. Det foreligger ingen klinisk erfaring med CoAprovel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Aorta- og mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: som for andre vasodilatorer, må spesiell forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin systemet. Derfor anbefales ikke CoAprovel ved slike tilstander.

Metabolske og endokrine effekter: tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under behandling med tiazider. Irbesartan kan indusere hypoglykemi, spesielt hos diabetespasienter. Monitorering av blodsukker bør vurderes hos pasienter behandlet med insulin eller antidiabetika, og en dosejustering av insulin eller antidiabetika kan være nødvendig hvis indisert (se pkt. 4.5).

Tiazidbehandling er assosiert med økning i kolesterol- og triglyseridnivåer, men med dosen på 12,5 mg som CoAprovel inneholder, er imidlertid minimale eller ingen effekter rapportert. Hyperurikemi kan forekomme og symptomatisk urinsyregikt kan utløses hos visse pasienter som får tiazidbehandling.

Elektrolyttforstyrrelser: som for enhver pasient som får diuretikabehandling, bør elektrolytter i serum kontrolleres regelmessig.

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan gi væske- eller elektrolyttforstyrrelse (hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsignaler på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er munntørrehet, tørste, slapphet, døsighet, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, tachykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme og oppkast.

Selv om hypokalemi kan utvikles under behandling med tiaziddiuretika, vil samtidig behandling med irbesartan kunne redusere diuretikainduert hypokalemi. Risikoen for hypokalemi er størst hos pasienter med levercirrhose, hos pasienter med rask diurese, hos de som har inadekvat peroralt inntak av elektrolytter og hos pasienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Derimot vil hyperkalemi kunne oppstå pga irbesartankomponenten av CoAprovel, spesielt samtidig med nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt og diabetes mellitus. Adekvat monitorering av serumkalium hos risikopasienter anbefales. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger bør brukes med forsiktighet ved samtidig behandling med CoAprovel (se pkt. 4.5).

Det er ikke vist at irbesartan reduserer eller forhindrer diuretikainduert hyponatremi. Kloridmangelen er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Tiazider kan nedsette utskillelsen av kalsium i urinen og gi en forbigående og lett økning av serum kalsium uten kjent feil ved kalsiummetabolismen. Betydelig hyperkalsemi kan være tegn på maskert hyperparatyreoidisme. Tiazider bør seponeres før en utfører utredning av paratyreoidfunksjon.

Tiazider er vist å øke urinutskillelsen av magnesium, som kan resultere i hypomagnesemi.

Litium: kombinasjon av litium og CoAprovel anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Antidopingtest: hydroklortiazidinnholdet i dette legemiddelet kan gi positivt analyseresultat i antidoping tester.

Generelt: hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f. eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller

underliggende nyresykdom, inkludert renal arteriestenose), er akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt, sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister som påvirker dette systemet (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i hjerteinfarkt eller hjerneslag.

Hypersensitivetsreaksjoner mot hydroklortiazid kan opptre hos pasienter med eller uten allergi eller bronkial astma i anamnesen, men er mer sannsynlig hos pasienter med en slik sykehistorie.

Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus er rapportert ved bruk med tiaziddiuretika.

Det er rapportert om tilfeller av fotosensitivetsreaksjoner med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis fotosensitivetsreaksjon oppstår under behandling anbefales det å seponere behandlingen. Hvis readministrering av diuretikumet anses som nødvendig, anbefales det å beskytte utsatte områder mot solen eller kunstig UVA.

Graviditet: behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær akutt trangvinkelglaukom: sulfonamider, eller sulfonamidderivater, kan forårsake idiosynkratiske reaksjoner, som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Selv om hydroklortiazid er et sulfonamid, har kun isolerte tilfeller av akutt trangvinkelglaukom så langt vært rapportert med hydroklortiazid. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okular smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å avbryte inntak av legemiddel så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen (se pkt. 4.8).

#### Hjelpestoffer:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

#### Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklorotiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft. Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft. Mistenkelige hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

#### Akutt respiratorisk toksisitet

Det har blitt rapportert om svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) ved bruk av hydroklortiazid. Lungeødem vil normalt utvikles i løpet av minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved symptomstart vil symptomene inkludere

dyspné, feber, forverring av lungefunksjonen og hypotensjon. Ved mistanke om ARDS bør behandlingen med CoAprovel avsluttes og egnet behandling gis. Hydroklortiazid bør ikke gis til pasienter som tidligere har hatt ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antihypertensive legemidler: den antihypertensive effekten av CoAprovel kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler. Irbesartan og hydroklortiazid (i doser opp til 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) er trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva inkludert kalsiumkanalblokkere og betablokkere. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med irbesartan med eller uten tiaziddiuretika initieres, med mindre volumdepleksjon korrigeres først (se pkt. 4.4).

Legemidler som inneholder aliskiren eller ACE-hemmere: Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Litium: reversibel økning i serumlitium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Videre er renal utskillelse av litium redusert ved tiazidbehandling slik at risikoen for litiumtoksisitet kan øke med CoAprovel. Derfor anbefales ikke kombinasjonen litium og CoAprovel (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitium.

Legemidler som påvirker kalium: den kaliumsenkende effekten av hydroklortiazid reduseres av den kaliumsparende effekten til irbesartan. Imidlertid forventes det at denne effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil bli potensiert av andre legemidler som kan gi kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksantia, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G). Erfaring med bruk av andre legemidler som blokkerer renin-angiotensin systemet har vist at samtidig behandling med kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige salterstatninger eller andre legemidler som kan øke serumkalium (f.eks. Na-heparin), kan føre til økning i serumkalium. Overvåkning av serumkalium anbefales hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

Legemidler som blir påvirket av serumkaliumforstyrrelser: regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når CoAprovel gis samtidig med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika).

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: dersom angiotensin-II antagonister gis sammen med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, (NSAIDs) (dvs. selektive COX-2 hemmere, acetylsalisylsyre (> 3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive effekten reduseres. Som med ACE-hemmere kan samtidig bruk av angiotensin-II antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter med dårlig nyrefunksjon i anamnesen. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og periodisk senere.

Repaglinid: irbesartan har potensial til å hemme OATP1B1. I en klinisk studie ble det rapportert at irbesartan økte  $C_{max}$  og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) med henholdsvis 1,8 ganger og 1,3 ganger når irbesartan ble administrert 1 time før repaglinid. I en annen studie ble det ikke rapportert om noen relevant farmakokinetisk interaksjon da de to legemidlene ble administrert samtidig. Derfor kan en dosejustering av antidiabetisk behandling, som repaglinid, være nødvendig (se pkt. 4.4).

Ytterligere informasjon om interaksjoner med irbesartan: i kliniske studier ble irbesartans farmakokinetikk ikke påvirket av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsakelig via CYP2C9 og i mindre grad via glukuronidering. Ingen signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske

interaksjoner ble sett ved samtidig behandling med irbesartan og warfarin, som også metaboliseres via CYP2C9. Effekten av CYP2C9-induktorer som rifampicin på irbesartans farmakokinetikk er ikke vurdert. Digoksins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig behandling med irbesartan.

Ytterligere informasjon om interaksjoner med hydroklortiazid: ved samtidig administrering kan følgende legemidler reagere med tiaziddiuretika:

*Alkohol:* potensering av ortostatisk hypotensjon kan inntre;

*Antidiabetika (perorale midler og insulin):* dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan bli nødvendig (se pkt. 4.4);

*Kolestyramin og kolestipol (resiner):* absorpsjonen av hydroklortiazid hemmes av anionbyttende resiner. CoAprovel bør tas minimum én time før eller fire timer etter disse legemidlene;

*Kortikosteroider, ACTH:* tap av elektrolytter, spesielt hypokalemi, kan bli forsterket;

*Digitalisglykosider:* tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan utløse digitalisindusert hjertearytmi (se pkt. 4.4);

*Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler:* administrering av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiazid diuretika hos noen pasienter;

*Pressoraminer (f.eks. noradrenalin):* effekten av vasopressoriske aminer kan bli nedsatt, men ikke tilstrekkelig til ikke å bruke dem;

*Ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler (f.eks. tubokurarin):* effekten av ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler kan bli potensert av hydroklortiazid;

*Legemidler mot urinsyregikt:* doseringsjustering av legemidler mot urinsyregikt kan bli nødvendig ettersom hydroklortiazid kan øke serumurinsyre. Økning i dosen av probenecid eller sulfipyrazon kan bli nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika kan øke insidensen av hypersensitivitetsreaksjoner mot allopurinol;

*Kalsiumsalter:* tiaziddiuretika kan øke serumkalsium grunnet nedsatt utskillelse. Dersom kalsiumsupplement eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. vitamin D) må gis, bør serum kalsium overvåkes og kalsiumdosene justeres i samsvar med dette;

*Karbamazepin:* samtidig bruk av karbamazepin og hydroklortiazid har blitt forbundet med risiko for symptomatisk hyponatremi. Elektrolytter bør overvåkes ved samtidig bruk. En annen klasse av diuretika bør brukes hvis mulig;

*Andre interaksjoner:* den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoksid kan bli forsterket av tiazider. Antikolinerge stoffer (f.eks. atropin, beperiden) kan øke biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtype ved å redusere gastrointestinal motilitet og ventrikkelens tømningshastighet. Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin. Tiazider kan redusere den renale utskillelsen av cytotokiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekt.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet:

#### *Angiotensin II-reseptorantagonister:*

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av Angiotensin-II reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonist i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se punkt 5.3). Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se punkt 4.3 og 4.4).

#### *Hydroklortiazid:*

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid passerer placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster-placenta-perfusjonen og medføre føtal eller neonatal ikterus, forstyrrelse av elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi på grunn av risiko for redusert plasmavolum og hypoperfusjon til placenta, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner, bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Siden CoAprovel inneholder hydroklortiazid, anbefales det ikke i første trimester. Bytte til annen passende behandling bør gjennomføres før planlagt graviditet.

### Amming:

#### *Angiotensin II-reseptorantagonister:*

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av CoAprovel ved amming, er CoAprovel ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Det er ukjent om irbesartan eller dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan eller dens metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3).

#### *Hydroklortiazid:*



Hydroklortiazid skilles ut i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av CoAprovel ved amming anbefales ikke. Dersom CoAprovel brukes ved amming, skal dosen holdes så lav som mulig.

#### Fertilitet:

Irbesartan hadde ingen effekt på fertilitet hos behandlede rotter og deres avkom opp til dosenivåene som fremkalte de første tegn på toksisitet hos foreldrene (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Med utgangspunkt i stoffets farmakodynamikk, er det ikke sannsynlig at CoAprovel påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Under bilkjøring eller betjening av maskiner bør en være oppmerksom på at tilfeldig svimmelhet eller tretthet kan opptre under behandling av hypertensjon.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Irbesartan/hydroklortiazid kombinasjon

Av 898 hypertensive pasienter, som i placebokontrollerte studier fikk forskjellige doser irbesartan/hydroklortiazid (doseområde: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg), opplevde 29,5 % av pasientene bivirkninger. De vanligst rapporterte bivirkningene var svimmelhet (5,6 %), utmattelse (4,9 %), kvalme/oppkast (1,8 %) og unormal vannlating (1,4 %). I tillegg ble økning i blodureanitrogen (BUN) (2,3 %), kreatinkinase (1,7 %) og kreatinin (1,1 %) også vanligvis sett i studiene.

Tabell 1 viser bivirkningene som ble observert gjennom spontanrapportering og i rapporter fra placebokontrollerte studier.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor defineres slik: svært vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjelden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjelden ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1:** Bivirkninger i placebokontrollerte studier og spontanrapporter

<i>Undersøkelser:</i>	Vanlige:	økninger i urinstoff i blodet (BUN), kreatinin og kreatinkinase
	Mindre vanlige:	reduksjoner i serum kalium og natrium
<i>Hjertesykdommer:</i>	Mindre vanlige:	synkope, hypotensjon, takykardi, ødem
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Vanlige:	svimmelhet
	Mindre vanlige:	ortostatisk svimmelhet
	Ikke kjent:	hodepine
<i>Sykdommer i øre og labyrint:</i>	Ikke kjent:	tinnitus
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kjent:	hoste
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Vanlige	kvalme/oppkast
	Mindre vanlige:	diaré
	Ikke kjent:	dyspepsi, dysgeusi
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Vanlige:	unormal vannlating
	Ikke kjent:	nedsatt nyrefunksjon inkludert isolerte tilfeller av nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Mindre vanlige:	hevelse i ekstremitetene
	Ikke kjent:	artralg, myalgi
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hyperkalemi

<i>Karsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	rødming
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Vanlige	tretthet
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	Ikke kjent:	tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Mindre vanlige: Ikke kjent:	gulsot hepatitt, unormal leverfunksjon
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	sexuell dysfunksjon, forandringer i libido

Tilleggsinformasjon om de individuelle komponentene: i tillegg til bivirkningene ovenfor for kombinasjonsproduktet, kan andre bivirkninger som tidligere er rapportert med en av de individuelle komponentene være en potensiell bivirkning av CoAprovel. Tabell 2 og 3 under viser bivirkninger som er rapportert for de individuelle komponentene i CoAprovel.

**Tabell 2:** Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **irbesartan** alene

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Ikke kjent:	anemi, trombocytopeni
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Mindre vanlige:	brystsmerter
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Ikke kjent:	anafylaktisk reaksjon inkludert anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hypoglykemi

**Tabell 3:** Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **hydroklorotiazid** alene

<i>Undersøkelser:</i>	Ikke kjent:	elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypokalemi og hyponatremi, se pkt. 4.4), hyperurikemi, glykosuri, hyperglykemi, økning av kolesterol og triglyserider
<i>Hjertesykdommer:</i>	Ikke kjent:	hjerterytmeforstyrrelser
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	Ikke kjent:	aplastisk anemi, benmargdepresjon, nøyтроpeni/agranulocytose, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Ikke kjent:	vertigo, parestesi, ørhet, rastløshet
<i>Øyesykdommer:</i>	Ikke kjent:	forbigående tåkesyn, xantopsi, akutt myopi og sekundær akutt trangvinkelglaukom, koroidal effusjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Svært sjeldne Ikke kjent:	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4) respiratorisk distress (inkludert pneumoni og lungeødem)
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Ikke kjent:	pankreatitt, anoreksi, diaré, forstoppelse, magebesvær, sialadenitt, redusert appetitt
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Ikke kjent:	interstitiell nefritt, nedsatt nyrefunksjon
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	Ikke kjent:	anafylaktiske reaksjoner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt), kutan lupus erytematosuslignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaksjoner, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Ikke kjent:	svakhet, muskelspasmer
<i>Karsykdommer:</i>	Ikke kjent:	postural hypotensjon
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Ikke kjent:	feber

<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Ikke kjent:	gulsott (intrahepatisk kolestatisk gulsott)
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	Ikke kjent:	depresjon, søvnforstyrrelser
<i>Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)</i>	Ikke kjent:	ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

De doseavhengige bivirkingene av hydroklortiazid (spesielt elektrolyttforstyrrelser) kan øke ved opptitrering av hydroklortiazid.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Ingen spesiell informasjon foreligger mht. behandling av overdose med CoAprovel. Pasienten bør overvåkes nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tiden siden inntak og alvorlighetsgraden av symptomene. Foreslåtte tiltak inkluderer indusering av brekninger og/eller ventrikkelskylling. Aktivt kull kan være nyttig i behandling av overdose. Serum elektrolytter og kreatinin bør kontrolleres hyppig. Dersom hypotensjon opptrer, bør pasienten plasseres i liggende stilling og gis hurtig tilførsel av salt- og volumerstatning.

Den mest sannsynlige manifestasjonen av overdose med irbesartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi kan også opptre.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolytttap (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering som skyldes stor diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og somnolens. Hypokalemi kan føre til muskelspasmer og/eller forsterke hjerterytmeforstyrrelser assosiert med samtidig behandling med digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. I hvilken grad hydroklortiazid fjernes ved hemodialyse, er ikke avklart.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: angiotensin-II antagonist, kombinasjoner  
ATC kode: C09D A04.

#### Virkningsmekanisme

CoAprovel er en kombinasjon av en angiotensin-II reseptor antagonist, irbesartan, og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse to komponentene gir additiv antihypertensiv effekt og reduserer blodtrykket mer enn hver av de to komponentene alene.

Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (subtype AT<sub>1</sub>) antagonist. Den forventes å blokkere alle reaksjoner mediert av angiotensin-II via AT<sub>1</sub> reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei av angiotensin-II. Den selektive hemmingen av angiotensin-II (AT<sub>1</sub>)-reseptorene resulterer i en økning i plasmanivå av renin og angiotensin-II, samt en reduksjon i plasma aldosteronkonsentrasjonen. Serumkalium blir ikke signifikant påvirket av irbesartan alene ved de

anbefalte doser hos pasienter uten risiko for elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hemmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som genererer angiotensin-II og også bryter ned bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan krever ingen metabolsk aktivering for å bli aktiv.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Den antihypertensive virkningsmekanismen til tiaziddiuretika er ikke fullstendig kjent. Tiazider påvirker renale tubulære mekanismer for reabsorpsjon av elektrolytter ved å direkte øke utskillelsen av natrium og klorid i omtrent like mengder. Den diuretiske effekten av hydroklortiazid reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten, øker aldosteronsekresjon, med påfølgende økning i utskillelse av kalium og bikarbonat i urinen samt reduksjon i serumkalium. Sannsynligvis via blokade av renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan samtidig behandling med irbesartan reversere kaliumtapet assosiert med disse diuretika. Med hydroklortiazid starter diuresen i løpet av 2 timer, og maksimal effekt opptrer etter ca. 4 timer, mens effekten varer i ca. 6-12 timer.

Kombinasjonen av hydroklortiazid og irbesartan gir en doserelatert additiv reduksjon i blodtrykket over hele det terapeutiske doseringsnivået. Tillegg av 12,5 mg hydroklortiazid til 300 mg irbesartan en gang daglig hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med 300 mg irbesartan alene, ga en ytterligere placebokorrigert diastolisk blodtrykkreduksjon med laveste verdi på 6,1 mmHg (24 timer etter dosering). Kombinasjonen av 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga en samlet reduksjon i placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykk på opp til 13,6/11,5 mmHg.

Begrensede kliniske data (7 av 22 pasienter) antyder at pasienter som ikke er kontrollert med 300 mg/12,5 mg kombinasjonen kan respondere på opptitrering til 300 mg/25 mg. Det ble observert en blodtrykkssenkende effekt på både det systoliske (SBT) og diastoliske blodtrykket (DBT) hos disse pasientene (hhv 13,3 og 8,3 mmHg).

Dosering en gang daglig med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga gjennomsnittlig laveste verdi for systolisk/diastolisk placebokorrigert blodtrykkreduksjon på 12,9/6,9 mmHg (24 timer etter dosering) hos pasienter med mild til moderat hypertensjon. Maksimal effekt opptrådte etter 3-6 timer. Vurdert med ambulatorisk blodtrykkmåling ga kombinasjonen 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid en gang daglig jevn reduksjon i blodtrykket over 24 timer med gjennomsnittlig 24-timers placebokorrigert systolisk/diastolisk reduksjon på 15,8/10,0 mmHg. Med ambulatorisk blodtrykkmåling var minste til høyeste effekt med CoAprovel 150 mg/12,5 mg på 100 %. Målt ved legebesøk var minste til høyeste effekt på hhv. 68 % og 76 % med CoAprovel 150 mg/12,5 mg og 300 mg/12,5 mg. Disse effektene over 24 timer ble registrert uten at blodtrykket ble senket uforholdsmessig mye ved maksimal blodtrykkreduksjon og er forenlig med sikker og effektiv blodtrykkreduksjon med doseringsintervall en gang daglig. Hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med 25 mg hydroklortiazid alene, ga tillegg av irbesartan en ytterligere gjennomsnittlig placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykkreduksjon på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtrykkssenkende effekten av irbesartan i kombinasjon med hydroklortiazid er merkbar allerede etter første dose og øker ytterligere i løpet av 1-2 uker med maksimal effekt etter 6-8 uker. I langtids oppfølgingsstudier var effekten av irbesartan/hydroklortiazid opprettholdt etter mer enn ett år. Selv om rebound hypertensjon ikke er spesielt undersøkt med CoAprovel, har dette ikke vært sett hverken med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinasjonen irbesartan og hydroklortiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøkt. Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid reduserer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Det er ingen alders- eller kjønnsforskjell i respons på CoAprovel. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin systemet, har fargede pasienter med hypertensjon betydelig mindre virkning av irbesartan monoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lav dose hydroklortiazid (f.eks. 12,5 mg daglig), nærmer den antihypertensive effekten seg hos fargede pasienter den en ser hos ikke-fargede pasienter.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av CoAprovel som initial terapi for alvorlig hypertensjon (definert som SeDBP  $\geq 110$  mmHg) ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbelt-blind, 8-ukers, parallell-arm studie med aktiv kontroll. Totalt 697 pasienter ble randomisert i et 2:1 forhold til enten irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg og opptitrert (før måling av respons av den lave dosen) etter en uke til irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

Det var 58 % menn i studien. Alderen var gjennomsnittlig 52,5 år, 13 % var  $\geq 65$  år, og bare 2 % var  $\geq 75$  år. 12 % av pasientene var diabetikere, 34 % hadde hyperlipidemi og den vanligste kardiovaskulære tilstanden var angina pectoris hos 3,5 % av pasientene.

Det primære endepunktet i studien var å sammenligne andelen pasienter som har nådd behandlingsmålet (SeDBP  $< 90$  mmHg) etter 5 uker. 47,2 % av pasientene med kombinasjonsbehandling nådde behandlingsmålet sammenlignet med 33,2 % av pasientene behandlet med irbesartan alene ( $p = 0,0005$ ). Gjennomsnittlig baseline blodtrykk var omtrent 172/113 mmHg i hver behandlingsarm, og reduksjon i SeSBP/SeDBP etter fem uker var 30,8/24,0 mmHg og 21,1/19,3 mmHg for henholdsvis irbesartan/hydroklortiazid og irbesartan ( $p < 0,0001$ ).

Typen og insidensen av bivirkninger rapportert for pasienter behandlet med kombinasjon var sammenlignbar med bivirkningene for pasienter på monoterapi. I løpet av den åtte uker lange behandlingsperioden var det ingen rapporterte tilfeller av synkope i noen av behandlingsgruppene. Det var henholdsvis 0,6 % og 0 % pasienter med hypotensjon og 2,8 % og 3,1 % pasienter med svimmelhet som bivirkning i kombinasjons- og monoterapigruppene.

#### Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)). ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

#### Ikke-melanom hudkreft:

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ( $\geq 50 000$  mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) for SCC. Et tydelig kumulativ dose-respons-forhold ble observert både for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-

2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig behandling med hydroklortiazid og irbesartan har ingen effekt på farmakokinetikken til noen av legemidlene.

### Absorpsjon

Irbesartan og hydroklortiazid er peroralt virksomme stoffer og krever ikke biotransformasjon for å bli aktive. Etter peroral administrering av CoAprovel er den absolutte biotilgjengeligheten for irbesartan 60-80 % og for hydroklortiazid 50-80 %. Mat påvirker ikke CoAprovels biotilgjengelighet. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter peroral administrering for irbesartan og 1-2,5 timer for hydroklortiazid.

### Distribusjon

Plasmaproteinbinding av irbesartan er ca. 96 % med neglisjerbar binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet til irbesartan er 53-93 liter. Hydroklortiazid er 68 % proteinbundet i plasma og distribusjonsvolumet er 0,83-1,14 l/kg.

### Linearitet/ikke-linearitet

Irbesartan har en lineær og doseproporsjonal farmakokinetikk i doseområdet 10 til 600 mg. En relativt mindre økning i absorpsjon ble registrert i doser utover 600 mg. Mekanismen for dette er ikke kjent. Total og renal clearance er henholdsvis 157-176 ml/min. og 3,0-3,5 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås i løpet av 3 dager etter start med dosering é gang daglig. Begrenset akkumulering av irbesartan (< 20 %) er observert i plasma etter gjentatt é gang daglig dosering. I en studie ble det observert noe høyere plasmakonsentrasjon av irbesartan hos kvinnelige hypertensjonspasienter. Imidlertid var det ingen forskjell i halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartans AUC og  $C_{maks}$  verdier var også noe høyere hos eldre personer ( $\geq 65$  år) sammenliknet med yngre personer (18-40 år). Imidlertid var ikke terminal halveringstid signifikant endret. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos eldre. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid for hydroklortiazid rapporteres å være i området 5-15 timer.

### Biotransformasjon

Etter peroral eller intravenøs administrasjon av  $^{14}C$  irbesartan, er 80-85 % av plasmaradioaktivitet forårsaket av uforandret irbesartan. Irbesartan metaboliseres i leveren via glukuronidkonjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i blodsirkulasjonen er irbesartanglukuronid (ca. 6 %). *In vitro* studier indikerer at irbesartan primært oksideres av cytokrom P450-enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har neglisjerbar effekt.

### Eliminasjon

Irbesartan og dets metabolitter elimineres både biliært og renalt. Etter peroral eller intravenøs administrering av  $^{14}C$  irbesartan gjenfinnes omkring 20 % av radioaktiviteten i urinen og resten i feces. Mindre enn 2 % av dosen utskilles i urinen som uforandret irbesartan. Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men elimineres hurtig via nyrene. Minst 61 % av en peroral dose elimineres uforandret i løpet av 24 timer. Hydroklortiazid krysser placenta og utskilles i brystmelk, men passerer ikke blod-hjerne barrieren.

### Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som gjennomgår hemodialyse, er ikke irbesartans farmakokinetiske parametrene signifikant endret. Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. Hos pasienter med en kreatininclearance < 20 ml/min ble eliminasjonshalveringstiden for hydroklortiazid rapportert å øke til 21 timer.

### Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat cirrhose er irbesartans farmakokinetiske parametre ikke signifikant endret. Studier er ikke utført hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### Irbesartan/hydroklortiazid

Potensiell toksisitet av kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid etter oral administrering ble evaluert i rotter og macaque-aper i studier med varighet opp til 6 mnd. Det ble ikke observert noen toksikologiske funn med relevans til human terapeutisk bruk.

Følgende forandringer, observert hos rotter og macaque-aper som fikk irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen som 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, ble også sett med ett av de to legemidlene alene og/eller var sekundært til reduksjon i blodtrykket (ingen signifikante toksikologiske interaksjoner ble observert):

- nyreforandringer, karakterisert ved en lett økning i serum urea og kreatinin og hyperplasi/hypertrofi av det juxtaglomerulære apparat, noe som er en direkte konsekvens av irbesartans interaksjon med renin-angiotensin systemet.
- lett reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit)
- fargeforandring, sår og fokal nekrose av mageslimhinnen ble observert hos noen få rotter i en 6 mnd. toksisitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag og irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Disse lesjonene ble ikke observert hos aper;
- fall i serumkalium som skyldes hydroklortiazid som delvis ble forebygget da hydroklortiazid ble gitt i kombinasjon med irbesartan.

De fleste av effektene ovenfor synes å være en følge av irbesartans farmakologiske aktivitet (blokkade av angiotensin-II induisert hemming av reninfrisettelse med stimulering av reninproduserende celler), og dette sees også med angiotensin konvertasehemmere. Disse funnene synes ikke å ha noen relevans for bruk i terapeutiske doser av irbesartan/hydroklortiazid hos mennesker.

Ingen teratogene effekter ble sett hos rotter som fikk irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon i doser som ga toksiske reaksjoner i mordyret. Effekten til irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen på fertilitet er ikke evaluert i dyrestudier, siden det ikke er vist effekt på fertilitet hos dyr eller mennesker med hverken irbesartan eller hydroklortiazid gitt alene. En annen angiotensin-II reseptor antagonist, gitt alene, påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier. Disse funnene ble også observert ved lavere doser av denne angiotensin-II antagonisten da den ble gitt i kombinasjon med hydroklortiazid.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet eller klastogenitet med kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid. Det karsinogene potensialet av irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon er ikke evaluert i dyrestudier.

### Irbesartan

Det foreligger ingen tegn på unormal systemisk eller målorgantoksisitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhetsstudier har høye doser av irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/dag hos rotter og  $\geq 100$  mg/kg/dag hos aper) forårsaket en reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved svært høye doser ( $\geq 500$  mg/kg/dag) induerte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotter og aper. Dette anses å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som medfører redusert nyregjennomblødning. Videre induerte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved  $\geq 90$  mg/kg/dag, hos aper  $\geq 10$  mg/kg/dag). Alle disse forandringene ble ansett å være en følge av irbesartans farmakologiske effekt. Ved terapeutiske doser av irbesartan hos menneske synes denne hyperplasien/hypertrofien av de juxtaglomerulære cellene ikke å ha noen relevans.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet, klastogenitet eller karsinogenitet.

Fertilitet og reproduksjonsevne ble ikke påvirket i studier med rotter av begge kjønn selv ved orale doser av irbesartan som forårsaket toksisitet hos foreldrene (fra 50 til 650 mg/kg/dag), inkludert mortalitet ved høyeste dose. Ingen signifikant effekt på antall *corpora lutea*, embryoer som fester seg eller levende fostre ble observert. Irbesartan påvirket ikke overlevelse, utvikling eller reproduksjon av

avkom. Studier i dyr indikerer at radiomerket irbesartan er oppdaget i rotte- og kaninfostre. Irbesartan utskilles i melk hos diegivende rotter.

Dyrestudier med irbesartan viste forbigående toksiske effekter (økt nyrebekkenstørrelse, hydroureter eller subkutane ødemer) hos rotteføstre, som forsvant etter fødselen. Hos kanin ble det sett abort eller tidlig resorpsjon etter doser som forårsaket signifikant toksisitet hos mordyret, inkludert mortalitet. Ingen teratogene effekter ble observert hverken hos rotte eller kanin.

#### Hydroklortiazid

Det er observert tvetydige tegn på gentoksisitet eller karsinogenisitet i noen eksperimentelle modeller.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose  
Krysskarmellosenatrium  
Laktosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Kolloidal vannholdig silika  
Pregelatinisert maissivelse  
Rødt og gult jernoksid (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Skal ikke oppbevares over 30°C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Esker med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.  
Esker med 28 tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.  
Esker med 56 tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.  
Esker med 98 tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.  
Esker med 56 x 1 tabletter i PVC/PVDC/Perforerte aluminium endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike



**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/086/001-003

EU/1/98/086/007

EU/1/98/086/009

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første Markedsføringstillatelse: 19 desember 2003

Dato for siste fornyelse: 15 Oct 2008

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 65,8 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Ferskenfarget, bikonveks, oval-formet med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2776 trykt på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Denne fastdosekombinasjonen er indisert hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med irbesartan eller hydroklortiazid alene (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

CoAprovel kan tas en gang daglig, til eller utenom måltider.

Dosetitrering med de enkelte komponentene (dvs. irbesartan og hydroklortiazid) kan anbefales.

Når det anses klinisk hensiktsmessig, kan direkte skifte fra monoterapi til fast kombinasjon vurderes:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kan gis til pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med irbesartan 300 mg eller CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Doser høyere enn 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gang daglig anbefales ikke.

Om nødvendig kan CoAprovel gis sammen med et annet legemiddel mot hypertensjon (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Pga. hydroklortiazidkomponenten anbefales ikke CoAprovel til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min). Loop-diuretika bør velges framfor tiazider til disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er  $\geq$  30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

### *Nedsatt leverfunksjon*

CoAprovel er ikke indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tiazider bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen doseringsjustering av CoAprovel er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

### *Eldre*

Ingen doseringsjustering av CoAprovel er nødvendig hos eldre.

### *Pediatrisk populasjon*

CoAprovel anbefales ikke brukt hos barn og ungdom på grunn av at sikkerhet og effekt ennå ikke har blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller andre sulfonamidderiverte substanser (hydroklortiazid er en sulfonamidderivert substans)
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase
- Samtidig bruk av CoAprovel og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Hypotensjon - volumdepleterte pasienter: CoAprovel har i sjeldne tilfeller vært assosiert med symptomatisk hypotensjon hos hypertensive pasienter uten andre risikofaktorer for hypotensjon. Symptomatisk hypotensjon kan forventes å oppstå hos pasienter som har volum- og/eller natriummangel etter intensiv diuretikabehandling, saltrestriksjon, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før man starter behandling med CoAprovel.

Renal arteriestenose – renovaskulær hypertensjon: det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral renal arteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med angiotensin konvertasehemmere eller angiotensin-II reseptor antagonist. Selv om dette ikke er dokumentert for CoAprovel, kan man forvente en lignende effekt.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte: når CoAprovel brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium, kreatinin og urinsyre i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av CoAprovel hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon. CoAprovel skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Tiaziddiuretisk azotemi kan opptre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er ≥ 30 ml/min. Imidlertid bør forsiktighet utvises hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min) som får denne fastdosekombinasjonen.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS): Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1). Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-

hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Nedsatt leverfunksjon: tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, ettersom mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse hepatisk koma. Det foreligger ingen klinisk erfaring med CoAprovel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Aorta- og mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: som for andre vasodilatorer, må spesiell forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin systemet. Derfor anbefales ikke CoAprovel ved slike tilstander.

Metabolske og endokrine effekter: tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under behandling med tiazider. Irbesartan kan indusere hypoglykemi, spesielt hos diabetespasienter. Monitorering av blodsukker bør vurderes hos pasienter behandlet med insulin eller antidiabetika, og en dosejustering av insulin eller antidiabetika kan være nødvendig hvis indisert (se pkt. 4.5).

Tiazidbehandling er assosiert med økning i kolesterol- og triglyseridnivåer, men med dosen på 12,5 mg som CoAprovel inneholder, er imidlertid minimale eller ingen effekter rapportert. Hyperurikemi kan forekomme og symptomatisk urinsyregikt kan utløses hos visse pasienter som får tiazidbehandling.

Elektrolyttforstyrrelser: som for enhver pasient som får diuretikabehandling, bør elektrolytter i serum kontrolleres regelmessig.

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan gi væske- eller elektrolyttforstyrrelse (hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsignaler på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er munntørrehet, tørste, slapphet, døsighet, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, tachykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme og oppkast.

Selv om hypokalemi kan utvikles under behandling med tiaziddiuretika, vil samtidig behandling med irbesartan kunne redusere diuretikainduert hypokalemi. Risikoen for hypokalemi er størst hos pasienter med levercirrhose, hos pasienter med rask diurese, hos de som har inadekvat peroralt inntak av elektrolytter og hos pasienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Derimot vil hyperkalemi kunne oppstå pga irbesartankomponenten av CoAprovel, spesielt samtidig med nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt og diabetes mellitus. Adekvat monitorering av serumkalium hos risikopasienter anbefales. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger bør brukes med forsiktighet ved samtidig behandling med CoAprovel (se pkt. 4.5).

Det er ikke vist at irbesartan reduserer eller forhindrer diuretikainduert hyponatremi. Kloridmangelen er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Tiazider kan nedsette utskillelsen av kalsium i urinen og gi en forbigående og lett økning av serum kalsium uten kjent feil ved kalsiummetabolismen. Betydelig hyperkalsemi kan være tegn på maskert hyperparatyreoidisme. Tiazider bør seponeres før en utfører utredning av paratyreoidfunksjon.

Tiazider er vist å øke urinutskillelsen av magnesium, som kan resultere i hypomagnesemi.

Litium: kombinasjon av litium og CoAprovel anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Antidopingtest: hydroklortiazidinnholdet i dette legemiddelet kan gi positivt analyseresultat i antidoping tester.

Generelt: hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f. eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller

underliggende nyresykdom, inkludert renal arteriestenose), er akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt, sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister som påvirker dette systemet (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i hjerteinfarkt eller hjerneslag.

Hypersensitivetsreaksjoner mot hydroklortiazid kan opptre hos pasienter med eller uten allergi eller bronkial astma i anamnesen, men er mer sannsynlig hos pasienter med en slik sykehistorie.

Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus er rapportert ved bruk med tiaziddiuretika.

Det er rapportert om tilfeller av fotosensitivetsreaksjoner med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis fotosensitivetsreaksjon oppstår under behandling anbefales det å seponere behandlingen. Hvis readministrering av diuretikumet anses som nødvendig, anbefales det å beskytte utsatte områder mot solen eller kunstig UVA.

Graviditet: behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær akutt trangvinkelglaukom: sulfonamider, eller sulfonamidderivater, kan forårsake idiosynkratiske reaksjoner, som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Selv om hydroklortiazid er et sulfonamid, har kun isolerte tilfeller av akutt trangvinkelglaukom så langt vært rapportert med hydroklortiazid. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okular smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å avbryte inntak av legemiddel så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen (se pkt. 4.8).

#### Hjelpestoffer:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

#### Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft. Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft. Mistenkelige hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

#### Akutt respiratorisk toksisitet

Det har blitt rapportert om svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) ved bruk av hydroklortiazid. Lungeødem vil normalt utvikles i løpet av minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved symptomstart vil symptomene inkludere

dyspné, feber, forverring av lungefunksjonen og hypotensjon. Ved mistanke om ARDS bør behandlingen med CoAprovel avsluttes og egnet behandling gis. Hydroklortiazid bør ikke gis til pasienter som tidligere har hatt ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antihypertensive legemidler: den antihypertensive effekten av CoAprovel kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler. Irbesartan og hydroklortiazid (i doser opp til 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) er trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva inkludert kalsiumkanalblokkere og betablokkere. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med irbesartan med eller uten tiaziddiuretika initieres, med mindre volumdepleksjon korrigeres først (se pkt. 4.4).

Legemidler som inneholder aliskiren eller ACE-hemmere: Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Litium: reversibel økning i serumlitium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Videre er renal utskillelse av litium redusert ved tiazidbehandling slik at risikoen for litiumtoksisitet kan øke med CoAprovel. Derfor anbefales ikke kombinasjonen litium og CoAprovel (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitium.

Legemidler som påvirker kalium: den kaliumsenkende effekten av hydroklortiazid reduseres av den kaliumsparende effekten til irbesartan. Imidlertid forventes det at denne effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil bli potensiert av andre legemidler som kan gi kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksantia, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G). Erfaring med bruk av andre legemidler som blokkerer renin-angiotensin systemet har vist at samtidig behandling med kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige salterstatninger eller andre legemidler som kan øke serumkalium (f.eks. Na-heparin), kan føre til økning i serumkalium. Overvåkning av serumkalium anbefales hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

Legemidler som blir påvirket av serumkaliumforstyrrelser: regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når CoAprovel gis samtidig med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika).

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: dersom angiotensin-II antagonister gis sammen med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, (NSAIDs) (dvs. selektive COX-2 hemmere, acetylsalisylsyre (> 3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive effekten reduseres. Som med ACE-hemmere kan samtidig bruk av angiotensin-II antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter med dårlig nyrefunksjon i anamnesen. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og periodisk senere.

Repaglinid: irbesartan har potensial til å hemme OATP1B1. I en klinisk studie ble det rapportert at irbesartan økte  $C_{max}$  og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) med henholdsvis 1,8 ganger og 1,3 ganger når irbesartan ble administrert 1 time før repaglinid. I en annen studie ble det ikke rapportert om noen relevant farmakokinetisk interaksjon da de to legemidlene ble administrert samtidig. Derfor kan en dosejustering av antidiabetisk behandling, som repaglinid, være nødvendig (se pkt. 4.4).

Ytterligere informasjon om interaksjoner med irbesartan: i kliniske studier ble irbesartans farmakokinetikk ikke påvirket av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsakelig via CYP2C9 og i mindre grad via glukuronidering. Ingen signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske

interaksjoner ble sett ved samtidig behandling med irbesartan og warfarin, som også metaboliseres via CYP2C9. Effekten av CYP2C9-induktorer som rifampicin på irbesartans farmakokinetikk er ikke vurdert. Digoksins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig behandling med irbesartan.

Ytterligere informasjon om interaksjoner med hydroklortiazid: ved samtidig administrering kan følgende legemidler reagere med tiaziddiuretika:

*Alkohol:* potensering av ortostatisk hypotensjon kan inntre;

*Antidiabetika (perorale midler og insulin):* dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan bli nødvendig (se pkt. 4.4);

*Kolestyramin og kolestipol (resiner):* absorpsjonen av hydroklortiazid hemmes av anionbyttende resiner. CoAprovel bør tas minimum én time før eller fire timer etter disse legemidlene;

*Kortikosteroider, ACTH:* tap av elektrolytter, spesielt hypokalemi, kan bli forsterket;

*Digitalisglykosider:* tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan utløse digitalisindusert hjertearytmi (se pkt. 4.4);

*Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler:* administrering av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiazid diuretika hos noen pasienter;

*Pressoraminer (f.eks. noradrenalin):* effekten av vasopressoriske aminer kan bli nedsatt, men ikke tilstrekkelig til ikke å bruke dem;

*Ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler (f.eks. tubokurarin):* effekten av ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler kan bli potensert av hydroklortiazid;

*Legemidler mot urinsyregikt:* doseringsjustering av legemidler mot urinsyregikt kan bli nødvendig ettersom hydroklortiazid kan øke serumurinsyre. Økning i dosen av probenecid eller sulfipyrazon kan bli nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika kan øke insidensen av hypersensitivitetsreaksjoner mot allopurinol;

*Kalsiumsalter:* tiaziddiuretika kan øke serumkalsium grunnet nedsatt utskillelse. Dersom kalsiumsupplement eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. vitamin D) må gis, bør serum kalsium overvåkes og kalsiumdosene justeres i samsvar med dette;

*Karbamazepin:* samtidig bruk av karbamazepin og hydroklortiazid har blitt forbundet med risiko for symptomatisk hyponatremi. Elektrolytter bør overvåkes ved samtidig bruk. En annen klasse av diuretika bør brukes hvis mulig;

*Andre interaksjoner:* den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoksid kan bli forsterket av tiazider. Antikolinerge stoffer (f.eks. atropin, beperiden) kan øke biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtype ved å redusere gastrointestinal motilitet og ventrikkelens tømningshastighet. Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin. Tiazider kan redusere den renale utskillelsen av cytotokiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekt.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet:

#### *Angiotensin II-reseptorantagonister:*

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av Angiotensin-II reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonist i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se punkt 5.3). Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet. Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se punkt 4.3 og 4.4).

#### *Hydroklortiazid:*

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid passerer placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster-placenta-perfusjonen og medføre føtal eller neonatal ikterus, forstyrrelse av elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi på grunn av risiko for redusert plasmavolum og hypoperfusjon til placenta, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner, bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Siden CoAprovel inneholder hydroklortiazid, anbefales det ikke i første trimester. Bytte til annen passende behandling bør gjennomføres før planlagt graviditet.

### Amming:

#### *Angiotensin II-reseptorantagonister:*

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av CoAprovel ved amming, er CoAprovel ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Det er ukjent om irbesartan eller dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan eller dens metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3).



### *Hydroklortiazid:*

Hydroklortiazid skilles ut i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av CoAprovel ved amming anbefales ikke. Dersom CoAprovel brukes ved amming, skal dosen holdes så lav som mulig.

### Fertilitet:

Irbesartan hadde ingen effekt på fertilitet hos behandlede rotter og deres avkom opp til dosenivåene som fremkalte de første tegn på toksisitet hos foreldrene (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Med utgangspunkt i stoffets farmakodynamikk, er det ikke sannsynlig at CoAprovel påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Under bilkjøring eller betjening av maskiner bør en være oppmerksom på at tilfeldig svimmelhet eller tretthet kan opptre under behandling av hypertensjon.

## **4.8 Bivirkninger**

### Irbesartan/hydroklortiazid kombinasjon

Av 898 hypertensive pasienter, som i placebokontrollerte studier fikk forskjellige doser irbesartan/hydroklortiazid (doseområde: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg), opplevde 29,5 % av pasientene bivirkninger. De vanligst rapporterte bivirkningene var svimmelhet (5,6 %), utmattelse (4,9 %), kvalme/oppkast (1,8 %) og unormal vannlating (1,4 %). I tillegg ble økning i blodureanitrogen (BUN) (2,3 %), kreatinkinase (1,7 %) og kreatinin (1,1 %) også vanligvis sett i studiene.

Tabell 1 viser bivirkningene som ble observert gjennom spontanrapportering og i rapporter fra placebokontrollerte studier.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor defineres slik: svært vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjelden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjelden ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1:** Bivirkninger i placebokontrollerte studier og spontanrapporter

<i>Undersøkelser:</i>	Vanlige:	økninger i urinstoff i blodet (BUN), kreatinin og kreatinkinase
	Mindre vanlige:	reduksjoner i serum kalium og natrium
<i>Hjertesykdommer:</i>	Mindre vanlige:	synkope, hypotensjon, takykardi, ødem
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Vanlige:	svimmelhet
	Mindre vanlige:	ortostatisk svimmelhet
	Ikke kjent:	hodepine
<i>Sykdommer i øre og labyrint:</i>	Ikke kjent:	tinnitus
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kjent:	hoste
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Vanlige	kvalme/oppkast
	Mindre vanlige:	diaré
	Ikke kjent:	dyspepsi, dysgeusi
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Vanlige:	unormal vannlating
	Ikke kjent:	nedsatt nyrefunksjon inkludert isolerte tilfeller av nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Mindre vanlige:	hevelse i ekstremitetene
	Ikke kjent:	artralgi, myalgi

<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hyperkalemi
<i>Karsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	rødming
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Vanlige	tretthet
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	Ikke kjent:	tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Mindre vanlige:	gulsot
	Ikke kjent:	hepatitt, unormal leverfunksjon
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	sexuell dysfunksjon, forandringer i libido

Tilleggsinformasjon om de individuelle komponentene; i tillegg til bivirkningene ovenfor for kombinasjonsproduktet, kan andre bivirkninger som tidligere er rapportert med en av de individuelle komponentene være en potensiell bivirkning av CoAprovel. Tabell 2 og 3 under viser bivirkninger som er rapportert for de individuelle komponentene i CoAprovel.

**Tabell 2:** Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **irbesartan** alene

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Ikke kjent:	anemi, trombocytopeni
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Mindre vanlige:	brystsmerter
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Ikke kjent:	anafylaktisk reaksjon inkludert anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hypoglykemi

**Tabell 3:** Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **hydroklorotiazid** alene

<i>Undersøkelser:</i>	Ikke kjent:	elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypokalemi og hyponatremi, se pkt. 4.4), hyperurikemi, glykosuri, hyperglykemi, økning av kolesterol og triglyserider
<i>Hjertesykdommer:</i>	Ikke kjent:	hjerterytmeforstyrrelser
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	Ikke kjent:	aplastisk anemi, benmargdepresjon, nøyтроpeni/agranulocytose, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Ikke kjent:	vertigo, parestesi, ørhet, rastløshet
<i>Øyesykdommer:</i>	Ikke kjent:	forbigående tåkesyn, xantopsi, akutt myopi og sekundær akutt trangvinkelglaukom, koroidal effusjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Svært sjeldne	akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)
	Ikke kjent:	respiratorisk distress (inkludert pneumoni og lungeødem)
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Ikke kjent:	pankreatitt, anoreksi, diaré, forstoppelse, magebesvær, sialadenitt, redusert appetitt
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Ikke kjent:	interstitiell nefritt, nedsatt nyrefunksjon
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	Ikke kjent:	anafylaktiske reaksjoner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt), kutan lupus erytematosuslignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaksjoner, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Ikke kjent:	svakhet, muskelspasmer
<i>Karsykdommer:</i>	Ikke kjent:	postural hypotensjon

<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Ikke kjent:	feber
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Ikke kjent:	gulsott (intrahepatisk kolestatisk gulsott)
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	Ikke kjent:	depresjon, søvnforstyrrelser
<i>Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)</i>	Ikke kjent:	ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

De doseavhengige bivirkningene av hydroklortiazid (spesielt elektrolyttforstyrrelser) kan øke ved opptitrering av hydroklortiazid.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## 4.9 Overdosering

Ingen spesiell informasjon foreligger mht. behandling av overdose med CoAprovel. Pasienten bør overvåkes nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tiden siden inntak og alvorlighetsgraden av symptomene. Foreslåtte tiltak inkluderer indusering av brekninger og/eller ventrikkelskylling. Aktivt kull kan være nyttig i behandling av overdose. Serum elektrolytter og kreatinin bør kontrolleres hyppig. Dersom hypotensjon opptrer, bør pasienten plasseres i liggende stilling og gis hurtig tilførsel av salt- og volumerstatning.

Den mest sannsynlige manifestasjonen av overdose med irbesartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi kan også opptre.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolytttap (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering som skyldes stor diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og somnolens. Hypokalemi kan føre til muskelspasmer og/eller forsterke hjerterytmeforstyrrelser assosiert med samtidig behandling med digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. I hvilken grad hydroklortiazid fjernes ved hemodialyse, er ikke avklart.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: angiotensin-II antagonist, kombinasjoner  
ATC kode: C09D A04.

#### Virkningsmekanisme

CoAprovel er en kombinasjon av en angiotensin-II reseptor antagonist, irbesartan, og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse to komponentene gir additiv antihypertensiv effekt og reduserer blodtrykket mer enn hver av de to komponentene alene.

Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (subtype AT<sub>1</sub>) antagonist. Den forventes å blokkere alle reaksjoner mediert av angiotensin-II via AT<sub>1</sub> reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei av angiotensin-II. Den selektive hemmingen av angiotensin-II (AT<sub>1</sub>)-reseptorene

resulterer i en økning i plasmanivå av renin og angiotensin-II, samt en reduksjon i plasma aldosteronkonsentrasjonen. Serumkalium blir ikke signifikant påvirket av irbesartan alene ved de anbefalte doser hos pasienter uten risiko for elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hemmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som genererer angiotensin-II og også bryter ned bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan krever ingen metabolsk aktivering for å bli aktiv.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Den antihypertensive virkningsmekanismen til tiaziddiuretika er ikke fullstendig kjent. Tiazider påvirker renale tubulære mekanismer for reabsorpsjon av elektrolytter ved å direkte øke utskillelsen av natrium og klorid i omtrent like mengder. Den diuretiske effekten av hydroklortiazid reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten, øker aldosteronsekresjon, med påfølgende økning i utskillelse av kalium og bikarbonat i urinen samt reduksjon i serumkalium. Sannsynligvis via blokade av renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan samtidig behandling med irbesartan reversere kaliumtapet assosiert med disse diuretika. Med hydroklortiazid starter diuresen i løpet av 2 timer, og maksimal effekt opptrer etter ca. 4 timer, mens effekten varer i ca. 6-12 timer.

Kombinasjonen av hydroklortiazid og irbesartan gir en doserelatert additiv reduksjon i blodtrykket over hele det terapeutiske doseringsnivået. Tillegg av 12,5 mg hydroklortiazid til 300 mg irbesartan en gang daglig hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med 300 mg irbesartan alene, ga en ytterligere placebokorrigert diastolisk blodtrykksreduksjon med laveste verdi på 6,1 mmHg (24 timer etter dosering). Kombinasjonen av 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga en samlet reduksjon i placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykk på opp til 13,6/11,5 mmHg.

Begrensede kliniske data (7 av 22 pasienter) antyder at pasienter som ikke er kontrollert med 300 mg/12,5 mg kombinasjonen kan respondere på opptitrering til 300 mg/25 mg. Det ble observert en blodtrykkssenkende effekt på både det systoliske (SBT) og diastoliske blodtrykket (DBT) hos disse pasientene (hhv 13,3 og 8,3 mmHg).

Dosering en gang daglig med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga gjennomsnittlig laveste verdi for systolisk/diastolisk placebokorrigert blodtrykksreduksjon på 12,9/6,9 mmHg (24 timer etter dosering) hos pasienter med mild til moderat hypertensjon. Maksimal effekt opptrådte etter 3-6 timer. Vurdert med ambulatorisk blodtrykksmåling ga kombinasjonen 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid en gang daglig jevn reduksjon i blodtrykket over 24 timer med gjennomsnittlig 24-timers placebokorrigert systolisk/diastolisk reduksjon på 15,8/10,0 mmHg. Med ambulatorisk blodtrykksmåling var minste til høyeste effekt med CoAprovel 150 mg/12,5 mg på 100 %. Målt ved legebesøk var minste til høyeste effekt på hhv. 68 % og 76 % med CoAprovel 150 mg/12,5 mg og 300 mg/12,5 mg. Disse effektene over 24 timer ble registrert uten at blodtrykket ble senket uforholdsmessig mye ved maksimal blodtrykkreduksjon og er forenlig med sikker og effektiv blodtrykksreduksjon med doseringsintervall en gang daglig. Hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med 25 mg hydroklortiazid alene, ga tillegg av irbesartan en ytterligere gjennomsnittlig placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykkreduksjon på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtrykksreduserende effekten av irbesartan i kombinasjon med hydroklortiazid er merkbar allerede etter første dose og øker ytterligere i løpet av 1-2 uker med maksimal effekt etter 6-8 uker. I langtids oppfølgingsstudier var effekten av irbesartan/hydroklortiazid opprettholdt etter mer enn ett år. Selv om rebound hypertensjon ikke er spesielt undersøkt med CoAprovel, har dette ikke vært sett hverken med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinasjonen irbesartan og hydroklortiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøkt. Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid reduserer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Det er ingen alders- eller kjønnsforskjell i respons på CoAprovel. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin systemet, har fargede pasienter med hypertensjon betydelig mindre virkning av irbesartan monoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lav dose hydroklortiazid (f.eks. 12,5 mg daglig), nærmer den antihypertensive effekten seg hos fargede pasienter den en ser hos ikke-fargede pasienter.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av CoAprovel som initial terapi for alvorlig hypertensjon (definert som SeDBP  $\geq 110$  mmHg) ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbelt-blind, 8-ukers, parallell-arm studie med aktiv kontroll. Totalt 697 pasienter ble randomisert i et 2:1 forhold til enten irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg og opptitrert (før måling av respons av den lave dosen) etter en uke til irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

Det var 58 % menn i studien. Alderen var gjennomsnittlig 52,5 år, 13 % var  $\geq 65$  år, og bare 2 % var  $\geq 75$  år. 12 % av pasientene var diabetikere, 34 % hadde hyperlipidemi og den vanligste kardiovaskulære tilstanden var angina pectoris hos 3,5 % av pasientene.

Det primære endepunktet i studien var å sammenligne andelen pasienter som har nådd behandlingsmålet (SeDBP  $< 90$  mmHg) etter 5 uker. 47,2 % av pasientene med kombinasjonsbehandling nådde behandlingsmålet sammenlignet med 33,2 % av pasientene behandlet med irbesartan alene ( $p = 0,0005$ ). Gjennomsnittlig baseline blodtrykk var omtrent 172/113 mmHg i hver behandlingsarm, og reduksjon i SeSBP/SeDBP etter fem uker var 30,8/24,0 mmHg og 21,1/19,3 mmHg for henholdsvis irbesartan/hydroklortiazid og irbesartan ( $p < 0,0001$ ).

Typen og insidensen av bivirkninger rapportert for pasienter behandlet med kombinasjon var sammenlignbar med bivirkningene for pasienter på monoterapi. I løpet av den åtte uker lange behandlingsperioden var det ingen rapporterte tilfeller av synkope i noen av behandlingsgruppene. Det var henholdsvis 0,6 % og 0 % pasienter med hypotensjon og 2,8 % og 3,1 % pasienter med svimmelhet som bivirkning i kombinasjons- og monoterapigruppene.

### Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)). ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

### Ikke-melanom hudkreft:

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ( $\geq 50 000$  mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) for SCC. Et tydelig kumulativ dose-respons-forhold ble observert både for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien

demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig behandling med hydroklortiazid og irbesartan har ingen effekt på farmakokinetikken til noen av legemidlene.

### Absorpsjon

Irbesartan og hydroklortiazid er peroralt virksomme stoffer og krever ikke biotransformasjon for å bli aktive. Etter peroral administrering av CoAprovel er den absolutte biotilgjengeligheten for irbesartan 60-80 % og for hydroklortiazid 50-80 %. Mat påvirker ikke CoAprovels biotilgjengelighet. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter peroral administrering for irbesartan og 1-2,5 timer for hydroklortiazid.

### Distribusjon

Plasmaproteinbinding av irbesartan er ca. 96 % med neglisjerbar binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet til irbesartan er 53-93 liter. Hydroklortiazid er 68 % proteinbundet i plasma og distribusjonsvolumet er 0,83-1,14 l/kg.

### Linearitet/ikke-linearitet

Irbesartan har en lineær og doseproporsjonal farmakokinetikk i doseområdet 10 til 600 mg. En relativt mindre økning i absorpsjon ble registrert i doser utover 600 mg. Mekanismen for dette er ikke kjent. Total og renal clearance er henholdsvis 157-176 ml/min. og 3,0-3,5 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås i løpet av 3 dager etter start med dosering é gang daglig. Begrenset akkumulering av irbesartan (< 20 %) er observert i plasma etter gjentatt é gang daglig dosering. I en studie ble det observert noe høyere plasmakonsentrasjon av irbesartan hos kvinnelige hypertensjonspasienter. Imidlertid var det ingen forskjell i halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartans AUC og  $C_{maks}$  verdier var også noe høyere hos eldre personer ( $\geq 65$  år) sammenliknet med yngre personer (18-40 år). Imidlertid var ikke terminal halveringstid signifikant endret. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos eldre. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid for hydroklortiazid rapporteres å være i området 5-15 timer.

### Biotransformasjon

Etter peroral eller intravenøs administrasjon av  $^{14}C$  irbesartan, er 80-85 % av plasmaradioaktivitet forårsaket av uforandret irbesartan. Irbesartan metaboliseres i leveren via glukuronidkonjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i blodsirkulasjonen er irbesartanglukuronid (ca. 6 %). *In vitro* studier indikerer at irbesartan primært oksideres av cytokrom P450-enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har neglisjerbar effekt.

### Eliminasjon

Irbesartan og dets metabolitter elimineres både biliært og renalt. Etter peroral eller intravenøs administrering av  $^{14}C$  irbesartan gjenfinnes omkring 20 % av radioaktiviteten i urinen og resten i feces. Mindre enn 2 % av dosen utskilles i urinen som uforandret irbesartan. Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men elimineres hurtig via nyrene. Minst 61 % av en peroral dose elimineres uforandret i løpet av 24 timer. Hydroklortiazid krysser placenta og utskilles i brystmelk, men passerer ikke blod-hjerne barrieren.

### Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som gjennomgår hemodialyse, er ikke irbesartans farmakokinetiske parametrene signifikant endret. Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. Hos pasienter med en kreatininclearance < 20 ml/min ble eliminasjonshalveringstiden for hydroklortiazid rapportert å øke til 21 timer.

### Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat cirrhose er irbesartans farmakokinetiske parametre ikke signifikant endret. Studier er ikke utført hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

### Irbesartan/hydroklortiazid

Potensiell toksisitet av kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid etter oral administrering ble evaluert i rotter og macaque-aper i studier med varighet opp til 6 mnd. Det ble ikke observert noen toksikologiske funn med relevans til human terapeutisk bruk.

Følgende forandringer, observert hos rotter og macaque-aper som fikk irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen som 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, ble også sett med ett av de to legemidlene alene og/eller var sekundært til reduksjon i blodtrykket (ingen signifikante toksikologiske interaksjoner ble observert):

- nyreforandringer, karakterisert ved en lett økning i serum urea og kreatinin og hyperplasi/hypertrofi av det juxtaglomerulære apparat, noe som er en direkte konsekvens av irbesartans interaksjon med renin-angiotensin systemet.
- lett reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit)
- fargeforandring, sår og fokal nekrose av mageslimhinnen ble observert hos noen få rotter i en 6 mnd. toksisitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag og irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Disse lesjonene ble ikke observert hos aper;
- fall i serumkalium som skyldes hydroklortiazid som delvis ble forebygget da hydroklortiazid ble gitt i kombinasjon med irbesartan.

De fleste av effektene ovenfor synes å være en følge av irbesartans farmakologiske aktivitet (blokkade av angiotensin-II induisert hemming av reninfrisettelse med stimulering av reninproduserende celler), og dette sees også med angiotensin konvertasehemmere. Disse funnene synes ikke å ha noen relevans for bruk i terapeutiske doser av irbesartan/hydroklortiazid hos mennesker.

Ingen teratogene effekter ble sett hos rotter som fikk irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon i doser som ga toksiske reaksjoner i mordyret. Effekten til irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen på fertilitet er ikke evaluert i dyrestudier, siden det ikke er vist effekt på fertilitet hos dyr eller mennesker med hverken irbesartan eller hydroklortiazid gitt alene. En annen angiotensin-II reseptor antagonist, gitt alene, påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier. Disse funnene ble også observert ved lavere doser av denne angiotensin-II antagonisten da den ble gitt i kombinasjon med hydroklortiazid.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet eller klastogenitet med kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid. Det karsinogene potensialet av irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon er ikke evaluert i dyrestudier.

### Irbesartan

Det foreligger ingen tegn på unormal systemisk eller målorgantoksisitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhetsstudier har høye doser av irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/dag hos rotter og  $\geq 100$  mg/kg/dag hos aper) forårsaket en reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved svært høye doser ( $\geq 500$  mg/kg/dag) induerte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotter og aper. Dette anses å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som medfører redusert nyregjennomblødning. Videre induerte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved  $\geq 90$  mg/kg/dag, hos aper  $\geq 10$  mg/kg/dag). Alle disse forandringene ble ansett å være en følge av irbesartans farmakologiske effekt. Ved terapeutiske doser av irbesartan hos menneske synes denne hyperplasien/hypertrofien av de juxtaglomerulære cellene ikke å ha noen relevans.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet, klastogenitet eller karsinogenitet.

Fertilitet og reproduksjonsevne ble ikke påvirket i studier med rotter av begge kjønn selv ved orale doser av irbesartan som forårsaket toksisitet hos foreldrene (fra 50 til 650 mg/kg/dag), inkludert mortalitet ved høyeste dose. Ingen signifikant effekt på antall *corpora lutea*, embryoer som fester seg eller levende fostre ble observert. Irbesartan påvirket ikke overlevelse, utvikling eller reproduksjon av

avkom. Studier i dyr indikerer at radiomerket irbesartan er oppdaget i rotte- og kaninostre. Irbesartan utskilles i melk hos diegivende rotter.

Dyrestudier med irbesartan viste forbigående toksiske effekter (økt nyrebekkenstørrelse, hydroureter eller subkutane ødemer) hos rottefostre, som forsvant etter fødselen. Hos kanin ble det sett abort eller tidlig resorpsjon etter doser som forårsaket signifikant toksisitet hos mordyret, inkludert mortalitet. Ingen teratogene effekter ble observert hverken hos rotte eller kanin.

#### Hydroklortiazid

Det er observert tvetydige tegn på gentoksisitet eller karsinogenisitet i noen eksperimentelle modeller.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose  
Krysskarmellosenatrium  
Laktosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Kolloidal vannholdig silika  
Pregelatinisert maissivelse  
Rødt og gult jernoksid (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Skal ikke oppbevares over 30°C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Esker med 14 tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.  
Esker med 28 tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.  
Esker med 56 tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.  
Esker med 98 tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.  
Esker med 56 x 1 tabletter i PVC/PVDC/Perforerte aluminium endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike



**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/98/086/004-006

EU/1/98/086/008

EU/1/98/086/010

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første Markedsføringstillatelse: 19 desember 2003

Dato for siste fornyelse: 15 Oct 2008

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 38,5 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Ferskenfarget, bikonveks, oval-formet med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2875 trykt på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Denne fastdosekombinasjonen er indisert hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med irbesartan eller hydroklortiazid alene (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

CoAprovel kan tas en gang daglig, til eller utenom måltider.

Dosetitrering med de enkelte komponentene (irbesartan og hydroklortiazid) kan anbefales.

Når det anses klinisk hensiktsmessig, kan direkte skifte fra monoterapi til fast kombinasjon vurderes:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kan gis til pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med irbesartan 300 mg eller CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Doser høyere enn 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gang daglig anbefales ikke.

Om nødvendig kan CoAprovel gis sammen med et annet legemiddel mot hypertensjon (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Pga. hydroklortiazidkomponenten anbefales ikke CoAprovel til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min). Loop-diuretika bør velges framfor tiazider til disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er  $\geq 30$  ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

### *Nedsatt leverfunksjon*

CoAprovel er ikke indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tiazider bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen doseringsjustering av CoAprovel er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

### *Eldre*

Ingen doseringsjustering av CoAprovel er nødvendig hos eldre.

### *Pediatrik populasjon*

CoAprovel anbefales ikke brukt hos barn og ungdom på grunn av at sikkerhet og effekt ennå ikke har blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller andre sulfonamidderiverte substanser (hydroklortiazid er en sulfonamidderivert substans)
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase
- Samtidig bruk av CoAprovel og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Hypotensjon - volumdepleterte pasienter: CoAprovel har i sjeldne tilfeller vært assosiert med symptomatisk hypotensjon hos hypertensive pasienter uten andre risikofaktorer for hypotensjon. Symptomatisk hypotensjon kan forventes å oppstå hos pasienter som har volum- og/eller natriummangel etter intensiv diuretikabehandling, saltrestriksjon, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før man starter behandling med CoAprovel.

Renal arteriestenose – renovaskulær hypertensjon: det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral renal arteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med angiotensin konvertasehemmere eller angiotensin-II reseptor antagonist. Selv om dette ikke er dokumentert for CoAprovel, kan man forvente en lignende effekt.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte: når CoAprovel brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium, kreatinin og urinsyre i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av CoAprovel hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon. CoAprovel skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Tiaziddiuretisk azotemi kan opptre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er ≥ 30 ml/min. Imidlertid bør forsiktighet utvises hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance ≥ 30 ml/min, men < 60 ml/min) som får denne fastdosekombinasjonen.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS): Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1). Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning

av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Nedsatt leverfunksjon: tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, ettersom mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse hepatisk koma. Det foreligger ingen klinisk erfaring med CoAprovel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Aorta- og mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: som for andre vasodilatorer, må spesiell forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin systemet. Derfor anbefales ikke CoAprovel ved slike tilstander.

Metabolske og endokrine effekter: Tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under behandling med tiazider. Irbesartan kan indusere hypoglykemi, spesielt hos diabetespasienter. Monitorering av blodsukker bør vurderes hos pasienter behandlet med insulin eller antidiabetika, og en dosejustering av insulin eller antidiabetika kan være nødvendig hvis indisert (se pkt. 4.5).

Tiazidbehandling er assosiert med økning i kolesterol- og triglyseridnivåer, men med dosen på 12,5 mg som CoAprovel inneholder, er imidlertid minimale eller ingen effekter rapportert. Hyperurikemi kan forekomme og symptomatisk urinsyregikt kan utløses hos visse pasienter som får tiazidbehandling.

Elektrolyttforstyrrelser: som for enhver pasient som får diuretikabehandling, bør elektrolytter i serum kontrolleres regelmessig.

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan gi væske- eller elektrolyttforstyrrelse (hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsignaler på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er munntørret, tørste, slapphet, døsighet, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, tachykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme og oppkast.

Selv om hypokalemi kan utvikles under behandling med tiaziddiuretika, vil samtidig behandling med irbesartan kunne redusere diuretikainduert hypokalemi. Risikoen for hypokalemi er størst hos pasienter med levercirrhose, hos pasienter med rask diurese, hos de som har inadekvat peroralt inntak av elektrolytter og hos pasienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Derimot vil hyperkalemi kunne oppstå pga irbesartankomponenten av CoAprovel, spesielt samtidig med nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt og diabetes mellitus. Adekvat monitorering av serumkalium hos risikopasienter anbefales. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger bør brukes med forsiktighet ved samtidig behandling med CoAprovel (se pkt. 4.5).

Det er ikke vist at irbesartan reduserer eller forhindrer diuretikainduert hyponatremi. Kloridmangelen er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Tiazider kan nedsette utskillelsen av kalsium i urinen og gi en forbigående og lett økning av serum kalsium uten kjent feil ved kalsiummetabolismen. Betydelig hyperkalsemi kan være tegn på maskert hyperparatyreoidisme. Tiazider bør seponeres før en utfører utredning av paratyreoidfunksjon. Tiazider er vist å øke urinutskillelsen av magnesium, som kan resultere i hypomagnesemi.

Litium: kombinasjon av litium og CoAprovel anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Antidopingtest: hydroklortiazidinnholdet i dette legemiddelet kan gi positivt analyseresultat i antidoping tester.

Generelt: hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f. eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller

underliggende nyresykdom, inkludert renal arteriestenose), er akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt, sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister som påvirker dette systemet (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i hjerteinfarkt eller hjerneslag.

Hypersensitivetsreaksjoner mot hydroklortiazid kan opptre hos pasienter med eller uten allergi eller bronkial astma i anamnesen, men er mer sannsynlig hos pasienter med en slik sykehistorie.

Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus er rapportert ved bruk med tiaziddiuretika.

Det er rapportert om tilfeller av fotosensitivetsreaksjoner med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis fotosensitivetsreaksjon oppstår under behandling anbefales det å seponere behandlingen. Hvis readministrering av diuretikumet anses som nødvendig, anbefales det å beskytte utsatte områder mot solen eller kunstig UVA.

Graviditet: behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær akutt trangvinkelglaukom: sulfonamider, eller sulfonamidderivater, kan forårsake idiosynkratiske reaksjoner, som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Selv om hydroklortiazid er et sulfonamid, har kun isolerte tilfeller av akutt trangvinkelglaukom så langt vært rapportert med hydroklortiazid. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okular smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å avbryte inntak av legemiddel så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen (se pkt. 4.8).

#### Hjelpestoffer:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

#### Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft. Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft. Mistenkelige hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

#### Akutt respiratorisk toksisitet

Det har blitt rapportert om svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) ved bruk av hydroklortiazid. Lungeødem vil normalt utvikles i løpet av minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved symptomstart vil symptomene inkludere

dyspné, feber, forverring av lungefunksjonen og hypotensjon. Ved mistanke om ARDS bør behandlingen med CoAprovel avsluttes og egnet behandling gis. Hydroklortiazid bør ikke gis til pasienter som tidligere har hatt ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antihypertensive legemidler: den antihypertensive effekten av CoAprovel kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler. Irbesartan og hydroklortiazid (i doser opp til 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) er trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva inkludert kalsiumkanalblokkere og betablokkere. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med irbesartan med eller uten tiaziddiuretika initieres, med mindre volumdepleksjon korrigeres først (se pkt. 4.4).

Legemidler som inneholder aliskiren eller ACE-hemmere: Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Litium: reversibel økning i serumlitium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Videre er renal utskillelse av litium redusert ved tiazidbehandling slik at risikoen for litiumtoksisitet kan øke med CoAprovel. Derfor anbefales ikke kombinasjonen litium og CoAprovel (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitium.

Legemidler som påvirker kalium: den kaliumsenkende effekten av hydroklortiazid reduseres av den kaliumsparende effekten til irbesartan. Imidlertid forventes det at denne effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil bli potensiert av andre legemidler som kan gi kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksantia, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G). Erfaring med bruk av andre legemidler som blokkerer renin-angiotensin systemet har vist at samtidig behandling med kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige salterstatninger eller andre legemidler som kan øke serumkalium (f.eks. Na-heparin), kan føre til økning i serumkalium. Overvåkning av serumkalium anbefales hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

Legemidler som blir påvirket av serumkaliumforstyrrelser: regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når CoAprovel gis samtidig med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika).

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: dersom angiotensin-II antagonister gis sammen med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, (NSAIDs) (dvs. selektive COX-2 hemmere, acetylsalisylsyre (> 3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive effekten reduseres. Som med ACE-hemmere kan samtidig bruk av angiotensin-II antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter med dårlig nyrefunksjon i anamnesen. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og periodisk senere.

Repaglinid: irbesartan har potensial til å hemme OATP1B1. I en klinisk studie ble det rapportert at irbesartan økte  $C_{max}$  og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) med henholdsvis 1,8 ganger og 1,3 ganger når irbesartan ble administrert 1 time før repaglinid. I en annen studie ble det ikke rapportert om noen relevant farmakokinetisk interaksjon da de to legemidlene ble administrert samtidig. Derfor kan en dosejustering av antidiabetisk behandling, som repaglinid, være nødvendig (se pkt. 4.4).

Ytterligere informasjon om interaksjoner med irbesartan: i kliniske studier ble irbesartans farmakokinetikk ikke påvirket av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsakelig via CYP2C9 og i mindre grad via glukuronidering. Ingen signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske

interaksjoner ble sett ved samtidig behandling med irbesartan og warfarin, som også metaboliseres via CYP2C9. Effekten av CYP2C9-induktorer som rifampicin på irbesartans farmakokinetikk er ikke vurdert. Digoksins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig behandling med irbesartan.

Ytterligere informasjon om interaksjoner med hydroklortiazid: ved samtidig administrering kan følgende legemidler reagere med tiaziddiuretika:

*Alkohol:* potensering av ortostatisk hypotensjon kan inntre;

*Antidiabetika (perorale midler og insulin):* dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan bli nødvendig (se pkt. 4.4);

*Kolestyramin og kolestipol (resiner):* absorpsjonen av hydroklortiazid hemmes av anionbyttende resiner. CoAprovel bør tas minimum én time før eller fire timer etter disse legemidlene;

*Kortikosteroider, ACTH:* tap av elektrolytter, spesielt hypokalemi, kan bli forsterket;

*Digitalisglykosider:* tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan utløse digitalisindusert hjertearytmi (se pkt. 4.4);

*Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler:* administrering av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiazid diuretika hos noen pasienter;

*Pressoraminer (f.eks. noradrenalin):* effekten av vasopressoriske aminer kan bli nedsatt, men ikke tilstrekkelig til ikke å bruke dem;

*Ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler (f.eks. tubokurarin):* effekten av ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler kan bli potensert av hydroklortiazid;

*Legemidler mot urinsyregikt:* doseringsjustering av legemidler mot urinsyregikt kan bli nødvendig ettersom hydroklortiazid kan øke serumurinsyre. Økning i dosen av probenecid eller sulfinpyrazon kan bli nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika kan øke insidensen av hypersensitivitetsreaksjoner mot allopurinol;

*Kalsiumsalter:* tiaziddiuretika kan øke serumkalsium grunnet nedsatt utskillelse. Dersom kalsiumsupplement eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. vitamin D) må gis, bør serum kalsium overvåkes og kalsiumdosene justeres i samsvar med dette;

*Karbamazepin:* samtidig bruk av karbamazepin og hydroklortiazid har blitt forbundet med risiko for symptomatisk hyponatremi. Elektrolytter bør overvåkes ved samtidig bruk. En annen klasse av diuretika bør brukes hvis mulig;

*Andre interaksjoner:* den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoksid kan bli forsterket av tiazider. Antikolinerge stoffer (f.eks. atropin, beperiden) kan øke biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtype ved å redusere gastrointestinal motilitet og ventrikkelens tømningshastighet. Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin. Tiazider kan redusere den renale utskillelsen av cytotokiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekt.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet:

#### *Angiotensin II-reseptorantagonister:*

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av Angiotensin-II reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonist i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se punkt 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se punkt 4.3 og 4.4).

#### *Hydroklortiazid:*

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid passerer placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster-placenta-perfusjonen og medføre føtal eller neonatal ikterus, forstyrrelse av elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi på grunn av risiko for redusert plasmavolum og hypoperfusjon til placenta, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner, bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Siden CoAprovel inneholder hydroklortiazid, anbefales det ikke i første trimester. Bytte til annen passende behandling bør gjennomføres før planlagt graviditet.

### Amming:

#### *Angiotensin II-reseptorantagonister:*

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av CoAprovel ved amming, er CoAprovel ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Det er ukjent om irbesartan eller dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan eller dens metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3).



### *Hydroklortiazid:*

Hydroklortiazid skilles ut i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av CoAprovel ved amming anbefales ikke. Dersom CoAprovel brukes ved amming, skal dosen holdes så lav som mulig.

### Fertilitet:

Irbesartan hadde ingen effekt på fertilitet hos behandlede rotter og deres avkom opp til dosenivåene som fremkalte de første tegn på toksisitet hos foreldrene (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Med utgangspunkt i stoffets farmakodynamikk, er det ikke sannsynlig at CoAprovel påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Under bilkjøring eller betjening av maskiner bør en være oppmerksom på at tilfeldig svimmelhet eller tretthet kan opptre under behandling av hypertensjon.

## **4.8 Bivirkninger**

### Irbesartan/hydroklortiazid kombinasjon

Av 898 hypertensive pasienter, som i placebokontrollerte studier fikk forskjellige doser irbesartan/hydroklortiazid (doseområde: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg), opplevde 29,5 % av pasientene bivirkninger. De vanligst rapporterte bivirkningene var svimmelhet (5,6 %), utmattelse (4,9 %), kvalme/oppkast (1,8 %) og unormal vannlating (1,4 %). I tillegg ble økning i blodureanitrogen (BUN) (2,3 %), kreatinkinase (1,7 %) og kreatinin (1,1 %) også vanligvis sett i studiene.

Tabell 1 viser bivirkningene som ble observert gjennom spontanrapportering og i rapporter fra placebokontrollerte studier.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor defineres slik: svært vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjelden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjelden ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1:** Bivirkninger i placebokontrollerte studier og spontanrapporter

<i>Undersøkelser:</i>	Vanlige:	økninger i urinstoff i blodet (BUN), kreatinin og kreatinkinase
	Mindre vanlige:	reduksjoner i serum kalium og natrium
<i>Hjertesykdommer:</i>	Mindre vanlige:	synkope, hypotensjon, takykardi, ødem
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Vanlige:	svimmelhet
	Mindre vanlige:	ortostatisk svimmelhet
	Ikke kjent:	hodepine
<i>Sykdommer i øre og labyrint:</i>	Ikke kjent:	tinnitus
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kjent:	hoste
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Vanlige	kvalme/oppkast
	Mindre vanlige:	diaré
	Ikke kjent:	dyspepsi, dysgeusi
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Vanlige:	unormal vannlating
	Ikke kjent:	nedsatt nyrefunksjon inkludert isolerte tilfeller av nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Mindre vanlige:	hevelse i ekstremitetene
	Ikke kjent:	artralgi, myalgi

<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hyperkalemi
<i>Karsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	rødming
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Vanlige	tretthet
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	Ikke kjent:	tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Mindre vanlige Ikke kjent:	gulsot hepatitt, unormal leverfunksjon
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	sexuell dysfunksjon, forandringer i libido

Tilleggsinformasjon om de individuelle komponentene; i tillegg til bivirkningene ovenfor for kombinasjonsproduktet, kan andre bivirkninger som tidligere er rapportert med en av de individuelle komponentene være en potensiell bivirkning av CoAprovel. Tabell 2 og 3 under viser bivirkninger som er rapportert for de individuelle komponentene i CoAprovel.

**Tabell 2:** Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **irbesartan** alene

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Ikke kjent:	anemi, trombocytopeni
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Mindre vanlige:	brystsmerter
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Ikke kjent:	anafylaktisk reaksjon inkludert anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hypoglykemi

**Tabell 3:** Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **hydroklorotiazid** alene

<i>Undersøkelser:</i>	Ikke kjent:	elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypokalemi og hyponatremi, se pkt. 4.4), hyperurikemi, glykosuri, hyperglykemi, økning av kolesterol og triglyserider
<i>Hjertesykdommer:</i>	Ikke kjent:	hjerterytmeforstyrrelser
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	Ikke kjent:	aplastisk anemi, benmargdepresjon, nøytropeni/agranulocytose, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Ikke kjent:	vertigo, parestesi, ørhet, rastløshet
<i>Øyesykdommer:</i>	Ikke kjent:	forbigående tåkesyn, xantopsi, akutt myopi og sekundær akutt trangvinkelglaukom, koroidal effusjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Svært sjeldne Ikke kjent:	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4) respiratorisk distress (inkludert pneumoni og lungeødem)
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Ikke kjent:	pankreatitt, anoreksi, diaré, forstoppelse, magebesvær, sialadenitt, redusert appetitt
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Ikke kjent:	interstitiell nefritt, nedsatt nyrefunksjon
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	Ikke kjent:	anafylaktiske reaksjoner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt), kutan lupus erytematosuslignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaksjoner, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Ikke kjent:	svakheter, muskelspasmer
<i>Karsykdommer:</i>	Ikke kjent:	postural hypotensjon
<i>Generelle lidelser og reaksjoner</i>	Ikke kjent:	feber

<i>på administrasjonsstedet:</i>		
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Ikke kjent:	gulsott (intrahepatisk kolestatisk gulsott)
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	Ikke kjent:	depresjon, søvnforstyrrelser
<i>Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)</i>	Ikke kjent:	ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

De doseavhengige bivirkningene av hydroklortiazid (spesielt elektrolyttforstyrrelser) kan øke ved opptitrering av hydroklortiazid.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## 4.9 Overdosering

Ingen spesiell informasjon foreligger mht. behandling av overdose med CoAprovel. Pasienten bør overvåkes nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tiden siden inntak og alvorlighetsgraden av symptomene. Foreslåtte tiltak inkluderer indusering av brekninger og/eller ventrikkelskylling. Aktivt kull kan være nyttig i behandling av overdose. Serum elektrolytter og kreatinin bør kontrolleres hyppig. Dersom hypotensjon opptrer, bør pasienten plasseres i liggende stilling og gis hurtig tilførsel av salt- og volumerstatning.

Den mest sannsynlige manifestasjonen av overdose med irbesartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi kan også opptre.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolytttap (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering som skyldes stor diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og somnolens. Hypokalemi kan føre til muskelspasmer og/eller forsterke hjerterytmeforstyrrelser assosiert med samtidig behandling med digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. I hvilken grad hydroklortiazid fjernes ved hemodialyse, er ikke avklart.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: angiotensin-II antagonist, kombinasjoner  
ATC kode: C09DA04.

#### Virkningsmekanisme

CoAprovel er en kombinasjon av en angiotensin-II reseptor antagonist, irbesartan, og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse to komponentene gir additiv antihypertensiv effekt og reduserer blodtrykket mer enn hver av de to komponentene alene.

Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (subtype AT<sub>1</sub>) antagonist. Den forventes å blokkere alle reaksjoner mediert av angiotensin-II via AT<sub>1</sub> reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei av angiotensin-II. Den selektive hemmingen av angiotensin-II (AT<sub>1</sub>)-reseptorene

resulterer i en økning i plasmanivå av renin og angiotensin-II, samt en reduksjon i plasma aldosteronkonsentrasjonen. Serumkalium blir ikke signifikant påvirket av irbesartan alene ved de anbefalte doser hos pasienter uten risiko for elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hemmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som genererer angiotensin-II og også bryter ned bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan krever ingen metabolsk aktivering for å bli aktiv.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Den antihypertensive virkningsmekanismen til tiaziddiuretika er ikke fullstendig kjent. Tiazider påvirker renale tubulære mekanismer for reabsorpsjon av elektrolytter ved å direkte øke utskillelsen av natrium og klorid i omtrent like mengder. Den diuretiske effekten av hydroklortiazid reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten, øker aldosteronsekresjon, med påfølgende økning i utskillelse av kalium og bikarbonat i urinen samt reduksjon i serumkalium. Sannsynligvis via blokade av renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan samtidig behandling med irbesartan reversere kaliumtapet assosiert med disse diuretika. Med hydroklortiazid starter diuresen i løpet av 2 timer, og maksimal effekt opptrer etter ca. 4 timer, mens effekten varer i ca. 6-12 timer.

Kombinasjonen av hydroklortiazid og irbesartan gir en doserelatert additiv reduksjon i blodtrykket over hele det terapeutiske doseringsnivået. Tillegg av 12,5 mg hydroklortiazid til 300 mg irbesartan en gang daglig hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med 300 mg irbesartan alene, ga en ytterligere placebokorrigert diastolisk blodtrykksreduksjon med laveste verdi på 6,1 mmHg (24 timer etter dosering). Kombinasjonen av 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga en samlet reduksjon i placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykk på opp til 13,6/11,5 mmHg.

Begrensede kliniske data (7 av 22 pasienter) antyder at pasienter som ikke er kontrollert med 300 mg/12,5 mg kombinasjonen kan respondere på opptitrering til 300 mg/25 mg. Det ble observert en blodtrykkssenkende effekt på både det systoliske (SBT) og diastoliske blodtrykket (DBT) hos disse pasientene (hhv 13,3 og 8,3 mmHg).

Dosering en gang daglig med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga gjennomsnittlig laveste verdi for systolisk/diastolisk placebokorrigert blodtrykksreduksjon på 12,9/6,9 mmHg (24 timer etter dosering) hos pasienter med mild til moderat hypertensjon. Maksimal effekt opptrådte etter 3-6 timer. Vurdert med ambulatorisk blodtrykksmåling ga kombinasjonen 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid en gang daglig jevn reduksjon i blodtrykket over 24 timer med gjennomsnittlig 24-timers placebokorrigert systolisk/diastolisk reduksjon på 15,8/10,0 mmHg. Med ambulatorisk blodtrykksmåling var minste til høyeste effekt med CoAprovel 150 mg/12,5 mg på 100 %. Målt ved legebesøk var minste til høyeste effekt på hhv. 68 % og 76 % med CoAprovel 150 mg/12,5 mg og 300 mg/12,5 mg. Disse effektene over 24 timer ble registrert uten at blodtrykket ble senket uforholdsmessig mye ved maksimal blodtrykkreduksjon og er forenlig med sikker og effektiv blodtrykksreduksjon med doseringsintervall en gang daglig.

Hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med 25 mg hydroklortiazid alene, ga tillegg av irbesartan en ytterligere gjennomsnittlig placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykkreduksjon på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtrykksreducerende effekten av irbesartan i kombinasjon med hydroklortiazid er merkbar allerede etter første dose og øker ytterligere i løpet av 1-2 uker med maksimal effekt etter 6-8 uker. I langtids oppfølgingsstudier var effekten av irbesartan/hydroklortiazid opprettholdt etter mer enn ett år. Selv om rebound hypertensjon ikke er spesielt undersøkt med CoAprovel, har dette ikke vært sett hverken med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinasjonen irbesartan og hydroklortiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøkt. Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid reduserer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Det er ingen alders- eller kjønnsforskjell i respons på CoAprovel. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin systemet, har fargede pasienter med hypertensjon betydelig mindre virkning av irbesartan monoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lav dose

hydroklortiazid (f.eks. 12,5 mg daglig), nærmer den antihypertensive effekten seg hos fargede pasienter den en ser hos ikke-fargede pasienter.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av CoAprovel som initial terapi for alvorlig hypertensjon (definert som SeDBP  $\geq 110$  mm Hg) ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbelt-blind, 8-ukers, parallell-arm studie med aktiv kontroll. Totalt 697 pasienter ble randomisert i et 2:1 forhold til enten irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg og opptitrert (før måling av respons av den lave dosen) etter en uke til irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

Det var 58 % menn i studien. Alderen var gjennomsnittlig 52,5 år, 13 % var  $\geq 65$  år, og bare 2 % var  $\geq 75$  år. 12 % av pasientene var diabetikere, 34 % hadde hyperlipidemi og den vanligste kardiovaskulære tilstanden var angina pectoris hos 3,5 % av pasientene.

Det primære endepunktet i studien var å sammenligne andelen pasienter som har nådd behandlingsmålet (SeDBP  $< 90$  mm Hg) etter 5 uker. 47,2 % av pasientene med kombinasjonsbehandling nådde behandlingsmålet sammenlignet med 33,2 % av pasientene behandlet med irbesartan alene ( $p = 0,0005$ ). Gjennomsnittlig baseline blodtrykk var omtrent 172/113 mm Hg i hver behandlingsarm, og reduksjon i SeSBP/SeDBP etter fem uker var 30,8/24,0 mm Hg og 21,1/19,3 mm Hg for henholdsvis irbesartan/hydroklortiazid og irbesartan ( $p < 0,0001$ ).

Typen og insidensen av bivirkninger rapportert for pasienter behandlet med kombinasjon var sammenlignbar med bivirkningene for pasienter på monoterapi. I løpet av den åtte uker lange behandlingsperioden var det ingen rapporterte tilfeller av synkope i noen av behandlingsgruppene. Det var henholdsvis 0,6 % og 0 % pasienter med hypotensjon og 2,8 % og 3,1 % pasienter med svimmelhet som bivirkning i kombinasjons- og monoterapigruppene.

#### Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)). ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

#### Ikke-melanom hudkreft:

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ( $\geq 50 000$  mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) for SCC. Et tydelig kumulativ dose-respons-forhold ble observert både for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig

sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig behandling med hydroklortiazid og irbesartan har ingen effekt på farmakokinetikken til noen av legemidlene.

### Absorpsjon

Irbesartan og hydroklortiazid er peroralt virksomme stoffer og krever ikke biotransformasjon for å bli aktive. Etter peroral administrering av CoAprovel er den absolutte biotilgjengeligheten for irbesartan 60-80 % og for hydroklortiazid 50-80 %. Mat påvirker ikke CoAprovels biotilgjengelighet. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter peroral administrering for irbesartan og 1-2,5 timer for hydroklortiazid.

### Distribusjon

Plasmaproteinbinding av irbesartan er ca. 96 % med neglisjerbar binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet til irbesartan er 53-93 liter. Hydroklortiazid er 68 % proteinbundet i plasma og distribusjonsvolumet er 0,83-1,14 l/kg.

### Linearitet/ikke-linearitet

Irbesartan har en lineær og doseproporsjonal farmakokinetikk i doseområdet 10 til 600 mg. En relativt mindre økning i absorpsjon ble registrert i doser utover 600 mg. Mekanismen for dette er ikke kjent. Total og renal clearance er henholdsvis 157-176 ml/min. og 3,0-3,5 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås i løpet av 3 dager etter start med dosering é gang daglig. Begrenset akkumulering av irbesartan (< 20 %) er observert i plasma etter gjentatt é gang daglig dosering. I en studie ble det observert noe høyere plasmakonsentrasjon av irbesartan hos kvinnelige hypertensjonspasienter. Imidlertid var det ingen forskjell i halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartans AUC og  $C_{maks}$  verdier var også noe høyere hos eldre personer ( $\geq 65$  år) sammenliknet med yngre personer (18-40 år). Imidlertid var ikke terminal halveringstid signifikant endret. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos eldre. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid for hydroklortiazid rapporteres å være i området 5-15 timer.

### Biotransformasjon

Etter peroral eller intravenøs administrasjon av  $^{14}C$  irbesartan, er 80-85 % av plasmaradioaktivitet forårsaket av uforandret irbesartan. Irbesartan metaboliseres i leveren via glukuronidkonjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i blodsirkulasjonen er irbesartanglukuronid (ca. 6 %). *In vitro* studier indikerer at irbesartan primært oksideres av cytokrom P450-enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har neglisjerbar effekt.

### Eliminasjon

Irbesartan og dets metabolitter elimineres både biliært og renalt. Etter peroral eller intravenøs administrering av  $^{14}C$  irbesartan gjenfinnes omkring 20 % av radioaktiviteten i urinen og resten i feces. Mindre enn 2 % av dosen utskilles i urinen som uforandret irbesartan. Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men elimineres hurtig via nyrene. Minst 61 % av en peroral dose elimineres uforandret i løpet av 24 timer. Hydroklortiazid krysser placenta og utskilles i brystmelk, men passerer ikke blod-hjerne barrieren.

### Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som gjennomgår hemodialyse, er ikke irbesartans farmakokinetiske parametrene signifikant endret. Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. Hos pasienter med en kreatininclearance < 20 ml/min ble eliminasjonshalveringstiden for hydroklortiazid rapportert å øke til 21 timer.

### Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat cirrhose er irbesartans farmakokinetiske parametre ikke signifikant endret. Studier er ikke utført hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

### Irbesartan/hydroklortiazid

Potensiell toksisitet av kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid etter oral administrering ble evaluert i rotter og macaque-aper i studier med varighet opp til 6 mnd. Det ble ikke observert noen toksikologiske funn med relevans til human terapeutisk bruk.

Følgende forandringer, observert hos rotter og macaque-aper som fikk irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen som 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, ble også sett med ett av de to legemidlene alene og/eller var sekundært til reduksjon i blodtrykket (ingen signifikante toksikologiske interaksjoner ble observert):

- nyreforandringer, karakterisert ved en lett økning i serum urea og kreatinin og hyperplasi/hypertrofi av det juxtaglomerulære apparat, noe som er en direkte konsekvens av irbesartans interaksjon med renin-angiotensin systemet.
- lett reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit)
- fargeforandring, sår og fokal nekrose av mageslimhinnen ble observert hos noen få rotter i en 6 mnd. toksisitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag og irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Disse lesjonene ble ikke observert hos aper;
- fall i serumkalium som skyldes hydroklortiazid som delvis ble forebygget da hydroklortiazid ble gitt i kombinasjon med irbesartan.

De fleste av effektene ovenfor synes å være en følge av irbesartans farmakologiske aktivitet (blokkade av angiotensin-II indusert hemming av reninfrisettelse med stimulering av reninproduserende celler), og dette sees også med angiotensin konvertasehemmere. Disse funnene synes ikke å ha noen relevans for bruk i terapeutiske doser av irbesartan/hydroklortiazid hos mennesker.

Ingen teratogene effekter ble sett hos rotter som fikk irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon i doser som ga toksiske reaksjoner i mordyret. Effekten til irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen på fertilitet er ikke evaluert i dyrestudier, siden det ikke er vist effekt på fertilitet hos dyr eller mennesker med hverken irbesartan eller hydroklortiazid gitt alene. En annen angiotensin-II reseptor antagonist, gitt alene, påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier. Disse funnene ble også observert ved lavere doser av denne angiotensin-II antagonisten da den ble gitt i kombinasjon med hydroklortiazid.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet eller klastogenitet med kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid. Det karsinogene potensialet av irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon er ikke evaluert i dyrestudier.

### Irbesartan

Det foreligger ingen tegn på unormal systemisk eller målorgantoksisitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhetsstudier har høye doser av irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/dag hos rotter og  $\geq 100$  mg/kg/dag hos aper) forårsaket en reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved svært høye doser ( $\geq 500$  mg/kg/dag) induserte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotter og aper. Dette anses å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som medfører redusert nyregjennomblødning. Videre induserte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved  $\geq 90$  mg/kg/dag, hos aper  $\geq 10$  mg/kg/dag). Alle disse forandringene ble ansett å være en følge av irbesartans farmakologiske effekt. Ved terapeutiske doser av irbesartan hos menneske synes denne hyperplasien/hypertrofien av de juxtaglomerulære cellene ikke å ha noen relevans.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet, klastogenitet eller karsinogenitet.

Fertilitet og reproduksjonsevne ble ikke påvirket i studier med rotter av begge kjønn selv ved orale doser av irbesartan som forårsaket toksisitet hos foreldrene (fra 50 til 650 mg/kg/dag), inkludert mortalitet ved høyeste dose. Ingen signifikant effekt på antall *corpora lutea*, embryoer som fester seg eller levende fostre ble observert. Irbesartan påvirket ikke overlevelse, utvikling eller reproduksjon av

avkom. Studier i dyr indikerer at radiomerket irbesartan er oppdaget i rotte- og kaninfostre. Irbesartan utskilles i melk hos diegivende rotter.

Dyrestudier med irbesartan viste forbigående toksiske effekter (økt nyrebekkenstørrelse, hydroureter eller subkutane ødemer) hos rottefostre, som forsvant etter fødselen. Hos kanin ble det sett abort eller tidlig resorpsjon etter doser som forårsaket signifikant toksisitet hos mordyret, inkludert mortalitet. Ingen teratogene effekter ble observert hverken hos rotte eller kanin.

#### Hydroklortiazid

Det er observert tvetydige tegn på gentoksisitet eller karsinogenisitet i noen eksperimentelle modeller.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

MikrokrySTALLINSK cellulose

Krysskarmellosenatrium

Hypromellose

Silikondioksid

Magnesiumstearat

Filmbrasjé:

Laktosemonohydrat

Hypromellose

Titandioksid

Makrogol 3000

Rødt og gult jernoksid

Karnaubavoks

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Skal ikke oppbevares over 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Esker med 14 filmbrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 28 filmbrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 30 filmbrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 56 filmbrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 84 tabletter filmbrasjerte i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 90 filmbrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 98 tabletter filmbrasjerte i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 56 x 1 filmbrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Perforerte aluminium endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.



## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første Markedsføringstillatelse: 19 desember 2003  
Dato for siste fornyelse: 15 Oct 2008

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 89,5 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Ferskenfarget, bikonveks, oval-formet med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2876 trykt på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Denne fastdosekombinasjonen er indisert hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med irbesartan eller hydroklortiazid alene (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

CoAprovel kan tas en gang daglig, til eller utenom måltider.

Dosetitrering med de enkelte komponentene (irbesartan og hydroklortiazid) kan anbefales.

Når det anses klinisk hensiktsmessig, kan direkte skifte fra monoterapi til fast kombinasjon vurderes:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kan gis til pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med irbesartan 300 mg eller CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Doser høyere enn 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gang daglig anbefales ikke.

Om nødvendig kan CoAprovel gis sammen med et annet legemiddel mot hypertensjon (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Pga. hydroklortiazidkomponenten anbefales ikke CoAprovel til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min). Loop-diuretika bør velges framfor tiazider til disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er  $\geq$  30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

### *Nedsatt leverfunksjon*

CoAprovel er ikke indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tiazider bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen doseringsjustering av CoAprovel er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

### *Eldre*

Ingen doseringsjustering av CoAprovel er nødvendig hos eldre.

### *Pediatrik populasjon*

CoAprovel anbefales ikke brukt hos barn og ungdom på grunn av at sikkerhet og effekt ennå ikke har blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller andre sulfonamidderiverte substanser (hydroklortiazid er en sulfonamidderivert substans)
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase
- Samtidig bruk av CoAprovel og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Hypotensjon - volumdepleterte pasienter: CoAprovel har i sjeldne tilfeller vært assosiert med symptomatisk hypotensjon hos hypertensive pasienter uten andre risikofaktorer for hypotensjon. Symptomatisk hypotensjon kan forventes å oppstå hos pasienter som har volum- og/eller natriummangel etter intensiv diuretikabehandling, saltrestriksjon, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før man starter behandling med CoAprovel.

Renal arteriestenose – renovaskulær hypertensjon: det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral renal arteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med angiotensin konvertasehemmere eller angiotensin-II reseptor antagonist. Selv om dette ikke er dokumentert for CoAprovel, kan man forvente en lignende effekt.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte: når CoAprovel brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium, kreatinin og urinsyre i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av CoAprovel hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon. CoAprovel skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Tiaziddiuretisk azotemi kan opptre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er  $\geq 30$  ml/min. Imidlertid bør forsiktighet utvises hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance  $\geq 30$  ml/min, men < 60 ml/min) som får denne fastdosekombinasjonen.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS): Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1). Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning

av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Nedsatt leverfunksjon: tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, ettersom mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse hepatisk koma. Det foreligger ingen klinisk erfaring med CoAprovel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Aorta- og mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: som for andre vasodilatorer, må spesiell forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin systemet. Derfor anbefales ikke CoAprovel ved slike tilstander.

Metabolske og endokrine effekter: Tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under behandling med tiazider. Irbesartan kan indusere hypoglykemi, spesielt hos diabetespasienter. Monitorering av blodsukker bør vurderes hos pasienter behandlet med insulin eller antidiabetika, og en dosejustering av insulin eller antidiabetika kan være nødvendig hvis indisert (se pkt. 4.5).

Tiazidbehandling er assosiert med økning i kolesterol- og triglyseridnivåer, men med dosen på 12,5 mg som CoAprovel inneholder, er imidlertid minimale eller ingen effekter rapportert. Hyperurikemi kan forekomme og symptomatisk urinsyregikt kan utløses hos visse pasienter som får tiazidbehandling.

Elektrolyttforstyrrelser: som for enhver pasient som får diuretikabehandling, bør elektrolytter i serum kontrolleres regelmessig.

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan gi væske- eller elektrolyttforstyrrelse (hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsignaler på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er munntørret, tørste, slapphet, døsighet, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, tachykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme og oppkast.

Selv om hypokalemi kan utvikles under behandling med tiaziddiuretika, vil samtidig behandling med irbesartan kunne redusere diuretikainduert hypokalemi. Risikoen for hypokalemi er størst hos pasienter med levercirrhose, hos pasienter med rask diurese, hos de som har inadekvat peroralt inntak av elektrolytter og hos pasienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Derimot vil hyperkalemi kunne oppstå pga irbesartankomponenten av CoAprovel, spesielt samtidig med nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt og diabetes mellitus. Adekvat monitorering av serumkalium hos risikopasienter anbefales. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger bør brukes med forsiktighet ved samtidig behandling med CoAprovel (se pkt. 4.5).

Det er ikke vist at irbesartan reduserer eller forhindrer diuretikainduert hyponatremi. Kloridmangelen er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Tiazider kan nedsette utskillelsen av kalsium i urinen og gi en forbigående og lett økning av serum kalsium uten kjent feil ved kalsiummetabolismen. Betydelig hyperkalsemi kan være tegn på maskert hyperparatyreoidisme. Tiazider bør seponeres før en utfører utredning av paratyreoidfunksjon. Tiazider er vist å øke urinutskillelsen av magnesium, som kan resultere i hypomagnesemi.

Litium: kombinasjon av litium og CoAprovel anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Antidopingtest: hydroklortiazidinnholdet i dette legemiddelet kan gi positivt analyseresultat i antidoping tester.

Generelt: hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f. eks. pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller

underliggende nyresykdom, inkludert renal arteriestenose), er akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt, sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister som påvirker dette systemet (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i hjerteinfarkt eller hjerneslag.

Hypersensitivitetsreaksjoner mot hydroklortiazid kan opptre hos pasienter med eller uten allergi eller bronkial astma i anamnesen, men er mer sannsynlig hos pasienter med en slik sykehistorie.

Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus er rapportert ved bruk med tiaziddiuretika.

Det er rapportert om tilfeller av fotosensitivitetsreaksjoner med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis fotosensitivitetsreaksjon oppstår under behandling anbefales det å seponere behandlingen. Hvis readministrering av diuretikumet anses som nødvendig, anbefales det å beskytte utsatte områder mot solen eller kunstig UVA.

Graviditet: behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær akutt trangvinkelglaukom: sulfonamider, eller sulfonamidderivater, kan forårsake idiosynkratiske reaksjoner, som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Selv om hydroklortiazid er et sulfonamid, har kun isolerte tilfeller av akutt trangvinkelglaukom så langt vært rapportert med hydroklortiazid. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okular smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å avbryte inntak av legemiddel så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen (se pkt. 4.8).

#### Hjelpestoffer:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

#### Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft. Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft. Mistenkelige hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

#### Akutt respiratorisk toksisitet

Det har blitt rapportert om svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) ved bruk av hydroklortiazid. Lungeødem vil normalt utvikles i løpet av minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved symptomstart vil symptomene inkludere

dyspné, feber, forverring av lungefunksjonen og hypotensjon. Ved mistanke om ARDS bør behandlingen med CoAprovel avsluttes og egnet behandling gis. Hydroklortiazid bør ikke gis til pasienter som tidligere har hatt ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antihypertensive legemidler: den antihypertensive effekten av CoAprovel kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler. Irbesartan og hydroklortiazid (i doser opp til 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) er trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva inkludert kalsiumkanalblokkere og betablokkere. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med irbesartan med eller uten tiaziddiuretika initieres, med mindre volumdepleksjon korrigeres først (se pkt. 4.4).

Legemidler som inneholder aliskiren eller ACE-hemmere: Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Litium: reversibel økning i serumlitium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Videre er renal utskillelse av litium redusert ved tiazidbehandling slik at risikoen for litiumtoksisitet kan øke med CoAprovel. Derfor anbefales ikke kombinasjonen litium og CoAprovel (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitium.

Legemidler som påvirker kalium: den kaliumsenkende effekten av hydroklortiazid reduseres av den kaliumsparende effekten til irbesartan. Imidlertid forventes det at denne effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil bli potensiert av andre legemidler som kan gi kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksantia, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G). Erfaring med bruk av andre legemidler som blokkerer renin-angiotensin systemet har vist at samtidig behandling med kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige salterstatninger eller andre legemidler som kan øke serumkalium (f.eks. Na-heparin), kan føre til økning i serumkalium. Overvåkning av serumkalium anbefales hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

Legemidler som blir påvirket av serumkaliumforstyrrelser: regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når CoAprovel gis samtidig med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika).

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: dersom angiotensin-II antagonister gis sammen med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, (NSAIDs) (dvs. selektive COX-2 hemmere, acetylsalisylsyre (> 3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive effekten reduseres. Som med ACE-hemmere kan samtidig bruk av angiotensin-II antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter med dårlig nyrefunksjon i anamnesen. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og periodisk senere.

Repaglinid: irbesartan har potensial til å hemme OATP1B1. I en klinisk studie ble det rapportert at irbesartan økte  $C_{max}$  og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) med henholdsvis 1,8 ganger og 1,3 ganger når irbesartan ble administrert 1 time før repaglinid. I en annen studie ble det ikke rapportert om noen relevant farmakokinetisk interaksjon da de to legemidlene ble administrert samtidig. Derfor kan en dosejustering av antidiabetisk behandling, som repaglinid, være nødvendig (se pkt. 4.4).

Ytterligere informasjon om interaksjoner med irbesartan: i kliniske studier ble irbesartans farmakokinetikk ikke påvirket av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsakelig via CYP2C9 og i mindre grad via glukuronidering. Ingen signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske

interaksjoner ble sett ved samtidig behandling med irbesartan og warfarin, som også metaboliseres via CYP2C9. Effekten av CYP2C9-induktorer som rifampicin på irbesartans farmakokinetikk er ikke vurdert. Digoksins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig behandling med irbesartan.

Ytterligere informasjon om interaksjoner med hydroklortiazid: ved samtidig administrering kan følgende legemidler reagere med tiaziddiuretika:

*Alkohol:* potensering av ortostatisk hypotensjon kan inntre;

*Antidiabetika (perorale midler og insulin):* dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan bli nødvendig (se pkt. 4.4);

*Kolestyramin og kolestipol (resiner):* absorpsjonen av hydroklortiazid hemmes av anionbytende resiner. CoAprovel bør tas minimum én time før eller fire timer etter disse legemidlene;

*Kortikosteroider, ACTH:* tap av elektrolytter, spesielt hypokalemi, kan bli forsterket;

*Digitalisglykosider:* tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan utløse digitalisindusert hjertearytmi (se pkt. 4.4);

*Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler:* administrering av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiazid diuretika hos noen pasienter;

*Pressoraminer (f.eks. noradrenalin):* effekten av vasopressoriske aminer kan bli nedsatt, men ikke tilstrekkelig til ikke å bruke dem;

*Ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler (f.eks. tubokurarin):* effekten av ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler kan bli potensert av hydroklortiazid;

*Legemidler mot urinsyregikt:* doseringsjustering av legemidler mot urinsyregikt kan bli nødvendig ettersom hydroklortiazid kan øke serumurinsyre. Økning i dosen av probenecid eller sulfipyrazon kan bli nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika kan øke insidensen av hypersensitivitetsreaksjoner mot allopurinol;

*Kalsiumsalter:* tiaziddiuretika kan øke serumkalsium grunnet nedsatt utskillelse. Dersom kalsiumsupplement eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. vitamin D) må gis, bør serum kalsium overvåkes og kalsiumdosene justeres i samsvar med dette;

*Karbamazepin:* samtidig bruk av karbamazepin og hydroklortiazid har blitt forbundet med risiko for symptomatisk hyponatremi. Elektrolytter bør overvåkes ved samtidig bruk. En annen klasse av diuretika bør brukes hvis mulig;

*Andre interaksjoner:* den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoksid kan bli forsterket av tiazider. Antikolinerge stoffer (f.eks. atropin, beperiden) kan øke biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtype ved å redusere gastrointestinal motilitet og ventrikkelens tømningshastighet. Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin. Tiazider kan redusere den renale utskillelsen av cytotokiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekt.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet:

#### *Angiotensin II-reseptorantagonister:*

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av Angiotensin-II reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonist i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se punkt 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se punkt 4.3 og 4.4).

#### *Hydroklortiazid:*

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid passerer placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke fosterplacenta-perfusjonen og medføre føtal eller neonatal ikterus, forstyrrelse av elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi på grunn av risiko for redusert plasmavolum og hypoperfusjon til placenta, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner, bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Siden CoAprovel inneholder hydroklortiazid, anbefales det ikke i første trimester. Bytte til annen passende behandling bør gjennomføres før planlagt graviditet.

### Amming:

#### *Angiotensin II-reseptorantagonister:*

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av CoAprovel ved amming, er CoAprovel ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Det er ukjent om irbesartan eller dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan eller dens metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3).



### *Hydroklortiazid:*

Hydroklortiazid skilles ut i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av CoAprovel ved amming anbefales ikke. Dersom CoAprovel brukes ved amming, skal dosen holdes så lav som mulig.

### Fertilitet:

Irbesartan hadde ingen effekt på fertilitet hos behandlede rotter og deres avkom opp til dosenivåene som fremkalte de første tegn på toksisitet hos foreldrene (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Med utgangspunkt i stoffets farmakodynamikk, er det ikke sannsynlig at CoAprovel påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Under bilkjøring eller betjening av maskiner bør en være oppmerksom på at tilfeldig svimmelhet eller tretthet kan opptre under behandling av hypertensjon.

## **4.8 Bivirkninger**

### Irbesartan/hydroklortiazid kombinasjon

Av 898 hypertensive pasienter, som i placebokontrollerte studier fikk forskjellige doser irbesartan/hydroklortiazid (doseområde: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg), opplevde 29,5 % av pasientene bivirkninger. De vanligst rapporterte bivirkningene var svimmelhet (5,6 %), utmattelse (4,9 %), kvalme/oppkast (1,8 %) og unormal vannlating (1,4 %). I tillegg ble økning i blodureanitrogen (BUN) (2,3 %), kreatinkinase (1,7 %) og kreatinin (1,1 %) også vanligvis sett i studiene.

Tabell 1 viser bivirkningene som ble observert gjennom spontanrapportering og i rapporter fra placebokontrollerte studier.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor defineres slik: svært vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjelden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjelden ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1:** Bivirkninger i placebokontrollerte studier og spontanrapporter

<i>Undersøkelser:</i>	Vanlige:	økninger i urinstoff i blodet (BUN), kreatinin og kreatinkinase
	Mindre vanlige:	reduksjoner i serum kalium og natrium
<i>Hjertesykdommer:</i>	Mindre vanlige:	synkope, hypotensjon, takykardi, ødem
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Vanlige:	svimmelhet
	Mindre vanlige:	ortostatisk svimmelhet
	Ikke kjent:	hodepine
<i>Sykdommer i øre og labyrint:</i>	Ikke kjent:	tinnitus
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kjent:	hoste
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Vanlige	kvalme/oppkast
	Mindre vanlige:	diaré
	Ikke kjent:	dyspepsi, dysgeusi
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Vanlige:	unormal vannlating
	Ikke kjent:	nedsatt nyrefunksjon inkludert isolerte tilfeller av nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Mindre vanlige:	hevelse i ekstremitetene
	Ikke kjent:	artralgi, myalgi

<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hyperkalemi
<i>Karsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	rødming
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Vanlige	tretthet
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	Ikke kjent:	tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Mindre vanlige Ikke kjent:	gulsot hepatitt, unormal leverfunksjon
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	sexuell dysfunksjon, forandringer i libido

Tilleggsinformasjon om de individuelle komponentene; i tillegg til bivirkningene ovenfor for kombinasjonsproduktet, kan andre bivirkninger som tidligere er rapportert med en av de individuelle komponentene være en potensiell bivirkning av CoAprovel. Tabell 2 og 3 under viser bivirkninger som er rapportert for de individuelle komponentene i CoAprovel.

**Tabell 2:** Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **irbesartan** alene

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Ikke kjent:	anemi, trombocytopeni
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Mindre vanlige:	brystsmerter
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Ikke kjent:	anafylaktisk reaksjon inkludert anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hypoglykemi

**Tabell 3:** Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **hydroklorotiazid** alene

<i>Undersøkelser:</i>	Ikke kjent:	elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypokalemi og hyponatremi, se pkt. 4.4), hyperurikemi, glykosuri, hyperglykemi, økning av kolesterol og triglyserider
<i>Hjertesykdommer:</i>	Ikke kjent:	hjerterytmeforstyrrelser
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	Ikke kjent:	aplastisk anemi, benmargdepresjon, nøytropeni/agranulocytose, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Ikke kjent:	vertigo, parestesi, ørhet, rastløshet
<i>Øyesykdommer:</i>	Ikke kjent:	forbigående tåkesyn, xantopsi, akutt myopi og sekundær akutt trangvinkelglaukom, koroidal effusjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Svært sjeldne Ikke kjent:	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4) respiratorisk distress (inkludert pneumoni og lungeødem)
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Ikke kjent:	pankreatitt, anoreksi, diaré, forstoppelse, magebesvær, sialadenitt, redusert appetitt
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Ikke kjent:	interstitiell nefritt, nedsatt nyrefunksjon
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	Ikke kjent:	anafylaktiske reaksjoner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt), kutan lupus erytematosuslignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaksjoner, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Ikke kjent:	svakheter, muskelspasmer
<i>Karsykdommer:</i>	Ikke kjent:	postural hypotensjon
<i>Generelle lidelser og reaksjoner</i>	Ikke kjent:	feber

<i>på administrasjonsstedet:</i>		
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Ikke kjent:	gulsott (intrahepatisk kolestatisk gulsott)
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	Ikke kjent:	depresjon, søvnforstyrrelser
<i>Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)</i>	Ikke kjent:	ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

De doseavhengige bivirkningene av hydroklortiazid (spesielt elektrolyttforstyrrelser) kan øke ved opptitrering av hydroklortiazid.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## 4.9 Overdosering

Ingen spesiell informasjon foreligger mht. Behandling av overdose med CoAprovel. Pasienten bør overvåkes nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tiden siden inntak og alvorlighetsgraden av symptomene. Foreslåtte tiltak inkluderer indusering av brekninger og/eller ventrikkelskylling. Aktivt kull kan være nyttig i behandling av overdose. Serum elektrolytter og kreatinin bør kontrolleres hyppig. Dersom hypotensjon opptrer, bør pasienten plasseres i liggende stilling og gis hurtig tilførsel av salt- og volumerstatning.

Den mest sannsynlige manifestasjonen av overdose med irbesartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi kan også opptre.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolytttap (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering som skyldes stor diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og somnolens. Hypokalemi kan føre til muskelpasmer og/eller forsterke hjerterytmeforstyrrelser assosiert med samtidig behandling med digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. I hvilken grad hydroklortiazid fjernes ved hemodialyse, er ikke avklart.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: angiotensin-II antagonist, kombinasjoner  
ATC kode: C09DA04.

#### Virkningsmekanisme

CoAprovel er en kombinasjon av en angiotensin-II reseptor antagonist, irbesartan, og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse to komponentene gir additiv antihypertensiv effekt og reduserer blodtrykket mer enn hver av de to komponentene alene.

Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (subtype AT<sub>1</sub>) antagonist. Den forventes å blokkere alle reaksjoner mediert av angiotensin-II via AT<sub>1</sub> reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei av angiotensin-II. Den selektive hemmingen av angiotensin-II (AT<sub>1</sub>)-reseptorene

resulterer i en økning i plasmanivå av renin og angiotensin-II, samt en reduksjon i plasma aldosteronkonsentrasjonen. Serumkalium blir ikke signifikant påvirket av irbesartan alene ved de anbefalte doser hos pasienter uten risiko for elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hemmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som genererer angiotensin-II og også bryter ned bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan krever ingen metabolsk aktivering for å bli aktiv.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Den antihypertensive virkningsmekanismen til tiaziddiuretika er ikke fullstendig kjent. Tiazider påvirker renale tubulære mekanismer for reabsorpsjon av elektrolytter ved å direkte øke utskillelsen av natrium og klorid i omtrent like mengder. Den diuretiske effekten av hydroklortiazid reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten, øker aldosteronsekresjon, med påfølgende økning i utskillelse av kalium og bikarbonat i urinen samt reduksjon i serumkalium. Sannsynligvis via blokade av renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan samtidig behandling med irbesartan reversere kaliumtapet assosiert med disse diuretika. Med hydroklortiazid starter diuresen i løpet av 2 timer, og maksimal effekt opptrer etter ca. 4 timer, mens effekten varer i ca. 6-12 timer.

Kombinasjonen av hydroklortiazid og irbesartan gir en doserelatert additiv reduksjon i blodtrykket over hele det terapeutiske doseringsnivået. Tillegg av 12,5 mg hydroklortiazid til 300 mg irbesartan en gang daglig hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med 300 mg irbesartan alene, ga en ytterligere placebokorrigert diastolisk blodtrykksreduksjon med laveste verdi på 6,1 mmHg (24 timer etter dosering). Kombinasjonen av 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga en samlet reduksjon i placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykk på opp til 13,6/11,5 mmHg.

Begrensede kliniske data (7 av 22 pasienter) antyder at pasienter som ikke er kontrollert med 300 mg/12,5 mg kombinasjonen kan respondere på opptitrering til 300 mg/25 mg. Det ble observert en blodtrykkssenkende effekt på både det systoliske (SBT) og diastoliske blodtrykket (DBT) hos disse pasientene (hhv 13,3 og 8,3 mmHg).

Dosering en gang daglig med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga gjennomsnittlig laveste verdi for systolisk/diastolisk placebokorrigert blodtrykksreduksjon på 12,9/6,9 mmHg (24 timer etter dosering) hos pasienter med mild til moderat hypertensjon. Maksimal effekt opptrådte etter 3-6 timer. Vurdert med ambulatorisk blodtrykksmåling ga kombinasjonen 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid en gang daglig jevn reduksjon i blodtrykket over 24 timer med gjennomsnittlig 24-timers placebokorrigert systolisk/diastolisk reduksjon på 15,8/10,0 mmHg. Med ambulatorisk blodtrykksmåling var minste til høyeste effekt med CoAprovel 150 mg/12,5 mg på 100 %. Målt ved legebesøk var minste til høyeste effekt på hhv. 68 % og 76 % med CoAprovel 150 mg/12,5 mg og 300 mg/12,5 mg. Disse effektene over 24 timer ble registrert uten at blodtrykket ble senket uforholdsmessig mye ved maksimal blodtrykkreduksjon og er forenlig med sikker og effektiv blodtrykksreduksjon med doseringsintervall en gang daglig.

Hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med 25 mg hydroklortiazid alene, ga tillegg av irbesartan en ytterligere gjennomsnittlig placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykkreduksjon på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtrykksreduserende effekten av irbesartan i kombinasjon med hydroklortiazid er merkbar allerede etter første dose og øker ytterligere i løpet av 1-2 uker med maksimal effekt etter 6-8 uker. I langtids oppfølgingsstudier var effekten av irbesartan/hydroklortiazid opprettholdt etter mer enn ett år. Selv om rebound hypertensjon ikke er spesielt undersøkt med CoAprovel, har dette ikke vært sett hverken med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinasjonen irbesartan og hydroklortiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøkt. Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid reduserer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Det er ingen alders- eller kjønnsforskjell i respons på CoAprovel. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin systemet, har fargede pasienter med hypertensjon betydelig mindre virkning av irbesartan monoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lav dose

hydroklortiazid (f.eks. 12,5 mg daglig), nærmer den antihypertensive effekten seg hos fargede pasienter den en ser hos ikke-fargede pasienter.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av CoAprovel som initial terapi for alvorlig hypertensjon (definert som SeDBP  $\geq 110$  mm Hg) ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbelt-blind, 8-ukers, parallell-arm studie med aktiv kontroll. Totalt 697 pasienter ble randomisert i et 2:1 forhold til enten irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg og opptitrert (før måling av respons av den lave dosen) etter en uke til irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

Det var 58 % menn i studien. Alderen var gjennomsnittlig 52,5 år, 13 % var  $\geq 65$  år, og bare 2 % var  $\geq 75$  år. 12 % av pasientene var diabetikere, 34 % hadde hyperlipidemi og den vanligste kardiovaskulære tilstanden var angina pectoris hos 3,5 % av pasientene.

Det primære endepunktet i studien var å sammenligne andelen pasienter som har nådd behandlingsmålet (SeDBP  $< 90$  mm Hg) etter 5 uker. 47,2 % av pasientene med kombinasjonsbehandling nådde behandlingsmålet sammenlignet med 33,2 % av pasientene behandlet med irbesartan alene ( $p = 0,0005$ ). Gjennomsnittlig baseline blodtrykk var omtrent 172/113 mm Hg i hver behandlingsarm, og reduksjon i SeSBP/SeDBP etter fem uker var 30,8/24,0 mm Hg og 21,1/19,3 mm Hg for henholdsvis irbesartan/hydroklortiazid og irbesartan ( $p < 0,0001$ ).

Typen og insidensen av bivirkninger rapportert for pasienter behandlet med kombinasjon var sammenlignbar med bivirkningene for pasienter på monoterapi. I løpet av den åtte uker lange behandlingsperioden var det ingen rapporterte tilfeller av synkope i noen av behandlingsgruppene. Det var henholdsvis 0,6 % og 0 % pasienter med hypotensjon og 2,8 % og 3,1 % pasienter med svimmelhet som bivirkning i kombinasjons- og monoterapigruppene.

#### Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)). ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. At disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. Økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

#### Ikke-melanom hudkreft:

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ( $\geq 50 000$  mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) for SCC. Et tydelig kumulativ dose-respons-forhold ble observert både for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig

sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig behandling med hydroklortiazid og irbesartan har ingen effekt på farmakokinetikken til noen av legemidlene.

### Absorpsjon

Irbesartan og hydroklortiazid er peroralt virksomme stoffer og krever ikke biotransformasjon for å bli aktive. Etter peroral administrering av CoAprovel er den absolutte biotilgjengeligheten for irbesartan 60-80 % og for hydroklortiazid 50-80 %. Mat påvirker ikke CoAprovels biotilgjengelighet. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter peroral administrering for irbesartan og 1-2,5 timer for hydroklortiazid.

### Distribusjon

Plasmaproteinbinding av irbesartan er ca. 96 % med neglisjerbar binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet til irbesartan er 53-93 liter. Hydroklortiazid er 68 % proteinbundet i plasma og distribusjonsvolumet er 0,83-1,14 l/kg.

### Linearitet/ikke-linearitet

Irbesartan har en lineær og doseproporsjonal farmakokinetikk i doseområdet 10 til 600 mg. En relativt mindre økning i absorpsjon ble registrert i doser utover 600 mg. Mekanismen for dette er ikke kjent. Total og renal clearance er henholdsvis 157-176 ml/min. Og 3,0-3,5 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås i løpet av 3 dager etter start med dosering é gang daglig. Begrenset akkumulering av irbesartan (< 20 %) er observert i plasma etter gjentatt é gang daglig dosering. I en studie ble det observert noe høyere plasmakonsentrasjon av irbesartan hos kvinnelige hypertensjonspasienter. Imidlertid var det ingen forskjell i halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartans AUC og  $C_{maks}$  verdier var også noe høyere hos eldre personer ( $\geq 65$  år) sammenliknet med yngre personer (18-40 år). Imidlertid var ikke terminal halveringstid signifikant endret. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos eldre. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid for hydroklortiazid rapporteres å være i området 5-15 timer.

### Biotransformasjon

Etter peroral eller intravenøs administrasjon av  $^{14}C$  irbesartan, er 80-85 % av plasmaradioaktivitet forårsaket av uforandret irbesartan. Irbesartan metaboliseres i leveren via glukuronidkonjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i blodsirkulasjonen er irbesartanglukuronid (ca. 6 %). *In vitro* studier indikerer at irbesartan primært oksideres av cytokrom P450-enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har neglisjerbar effekt.

### Eliminasjon

Irbesartan og dets metabolitter elimineres både biliært og renalt. Etter peroral eller intravenøs administrering av  $^{14}C$  irbesartan gjenfinnes omkring 20 % av radioaktiviteten i urinen og resten i feces. Mindre enn 2 % av dosen utskilles i urinen som uforandret irbesartan. Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men elimineres hurtig via nyrene. Minst 61 % av en peroral dose elimineres uforandret i løpet av 24 timer. Hydroklortiazid krysser placenta og utskilles i brystmelk, men passerer ikke blod-hjerne barrieren.

### Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som gjennomgår hemodialyse, er ikke irbesartans farmakokinetiske parametrene signifikant endret. Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. Hos pasienter med en kreatininclearance < 20 ml/min ble eliminasjonshalveringstiden for hydroklortiazid rapportert å øke til 21 timer.

### Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat cirrhose er irbesartans farmakokinetiske parametre ikke signifikant endret. Studier er ikke utført hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

### Irbesartan/hydroklortiazid

Potensiell toksisitet av kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid etter oral administrering ble evaluert i rotter og macaque-aper i studier med varighet opp til 6 mnd. Det ble ikke observert noen toksikologiske funn med relevans til human terapeutisk bruk.

Følgende forandringer, observert hos rotter og macaque-aper som fikk irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen som 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, ble også sett med ett av de to legemidlene alene og/eller var sekundært til reduksjon i blodtrykket (ingen signifikante toksikologiske interaksjoner ble observert):

- nyreforandringer, karakterisert ved en lett økning i serum urea og kreatinin og hyperplasi/hypertrofi av det juxtaglomerulære apparat, noe som er en direkte konsekvens av irbesartans interaksjon med renin-angiotensin systemet.
- lett reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit)
- fargeforandring, sår og fokal nekrose av mageslimhinnen ble observert hos noen få rotter i en 6 mnd. Toksisitetsstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag og irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Disse lesjonene ble ikke observert hos aper;
- fall i serumkalium som skyldes hydroklortiazid som delvis ble forebygget da hydroklortiazid ble gitt i kombinasjon med irbesartan.

De fleste av effektene ovenfor synes å være en følge av irbesartans farmakologiske aktivitet (blokade av angiotensin-II induisert hemming av reninfrisettelse med stimulering av reninproduserende celler), og dette sees også med angiotensin konvertasemmere. Disse funnene synes ikke å ha noen relevans for bruk i terapeutiske doser av irbesartan/hydroklortiazid hos mennesker.

Ingen teratogene effekter ble sett hos rotter som fikk irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon i doser som ga toksiske reaksjoner i mordyret. Effekten til irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen på fertilitet er ikke evaluert i dyrestudier, siden det ikke er vist effekt på fertilitet hos dyr eller mennesker med hverken irbesartan eller hydroklortiazid gitt alene. En annen angiotensin-II reseptor antagonist, gitt alene, påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier. Disse funnene ble også observert ved lavere doser av denne angiotensin-II antagonisten da den ble gitt i kombinasjon med hydroklortiazid.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet eller klastogenitet med kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid. Det karsinogene potensialet av irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon er ikke evaluert i dyrestudier.

### Irbesartan

Det foreligger ingen tegn på unormal systemisk eller målorgantoksisitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhetsstudier har høye doser av irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/dag hos rotter og  $\geq 100$  mg/kg/dag hos aper) forårsaket en reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved svært høye doser ( $\geq 500$  mg/kg/dag) induerte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotter og aper. Dette anses å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som medfører redusert nyregjennomblødning. Videre induerte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved  $\geq 90$  mg/kg/dag, hos aper  $\geq 10$  mg/kg/dag). Alle disse forandringene ble ansett å være en følge av irbesartans farmakologiske effekt. Ved terapeutiske doser av irbesartan hos menneske synes denne hyperplasia/hypertrofien av de juxtaglomerulære cellene ikke å ha noen relevans.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet, klastogenitet eller karsinogenitet.

Fertilitet og reproduksjonsevne ble ikke påvirket i studier med rotter av begge kjønn selv ved orale doser av irbesartan som forårsaket toksisitet hos foreldrene (fra 50 til 650 mg/kg/dag), inkludert mortalitet ved høyeste dose. Ingen signifikant effekt på antall *corpora lutea*, embryoer som fester seg

eller levende fostre ble observert. Irbesartan påvirket ikke overlevelse, utvikling eller reproduksjon av avkom. Studier i dyr indikerer at radiomerket irbesartan er oppdaget i rotte- og kaninfostre. Irbesartan utskilles i melk hos diegivende rotter.

Dyrestudier med irbesartan viste forbigående toksiske effekter (økt nyrebekkenstørrelse, hydroureter eller subkutane ødemer) hos rottefostre, som forsvant etter fødselen. Hos kanin ble det sett abort eller tidlig resorpsjon etter doser som forårsaket signifikant toksisitet hos mordyret, inkludert mortalitet. Ingen teratogene effekter ble observert hverken hos rotte eller kanin.

#### Hydroklortiazid

Det er observert tvetydige tegn på gentoksisitet eller karsinogenisitet i noen eksperimentelle modeller.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

MikrokrySTALLINSK cellulose

Krysskarmellosenatrium

Hypromellose

Silikondioksid

Magnesiumstearat

Filmbrasjé:

Laktosemonohydrat

Hypromellose

Titandioksid

Makrogol 3000

Rødt og gult jernoksid

Karnaubavoks

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Skal ikke oppbevares over 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Esker med 14 filmbrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 28 filmbrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 30 filmbrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 56 filmbrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 84 tabletter filmbrasjerte i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 90 filmbrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 98 tabletter filmbrasjerte i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 56 x 1 filmbrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Perforerte aluminium endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.



## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første Markedsføringstillatelse: 19 desember 2003  
Dato for siste fornyelse: 15 Oct 2008

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

CoAprovel 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 300 mg irbesartan og 25 mg hydroklortiazid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 53,3 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Rosa, bikonveks, oval-formet med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2788 trykt på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Denne fastdosekombinasjonen er indisert hos voksne pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med irbesartan eller hydroklortiazid alene (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

CoAprovel kan tas en gang daglig, til eller utenom måltider.

Dosetitrering med de enkelte komponentene (irbesartan og hydroklortiazid) kan anbefales.

Når det anses klinisk hensiktsmessig, kan direkte skifte fra monoterapi til fast kombinasjon vurderes:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg kan gis til pasienter hvor blodtrykket ikke er adekvat kontrollert med hydroklortiazid eller irbesartan 150 mg alene;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med irbesartan 300 mg eller CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg kan gis til pasienter som ikke er tilfredsstillende kontrollert med CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Doser høyere enn 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid en gang daglig anbefales ikke.

Om nødvendig kan CoAprovel gis sammen med et annet legemiddel mot hypertensjon (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Pga. Hydroklortiazidkomponenten anbefales ikke CoAprovel til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min). Loop-diuretika bør velges framfor tiazider til disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er  $\geq$  30 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

### *Nedsatt leverfunksjon*

CoAprovel er ikke indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Tiazider bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen doseringsjustering av CoAprovel er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

### *Eldre*

Ingen doseringsjustering av CoAprovel er nødvendig hos eldre.

### *Pediatrik populasjon*

CoAprovel anbefales ikke brukt hos barn og ungdom på grunn av at sikkerhet og effekt ennå ikke har blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller andre sulfonamidderiverte substanser (hydroklortiazid er en sulfonamidderivert substans)
- Graviditet i andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min)
- Refraktær hypokalemi, hyperkalsemi
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose og kolestase
- Samtidig bruk av CoAprovel og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Hypotensjon - volumdepleterte pasienter: CoAprovel har i sjeldne tilfeller vært assosiert med symptomatisk hypotensjon hos hypertensive pasienter uten andre risikofaktorer for hypotensjon. Symptomatisk hypotensjon kan forventes å oppstå hos pasienter som har volum- og/eller natriummangel etter intensiv diuretikabehandling, saltrestriksjon, diaré eller oppkast. Slike tilstander bør korrigeres før man starter behandling med CoAprovel.

Renal arteriestenose – renovaskulær hypertensjon: det er økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral renal arteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med angiotensin konvertasehemmere eller angiotensin-II reseptor antagonist. Selv om dette ikke er dokumentert for CoAprovel, kan man forvente en lignende effekt.

Nedsatt nyrefunksjon og nyretransplanterte: når CoAprovel brukes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anbefales periodisk monitorering av kalium, kreatinin og urinsyre i serum. Erfaring mangler vedrørende administrering av CoAprovel hos pasienter med nylig gjennomgått nyretransplantasjon. CoAprovel skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3). Tiaziddiuretisk azotemi kan opptre hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor kreatinin clearance er  $\geq 30$  ml/min. Imidlertid bør forsiktighet utvises hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance  $\geq 30$  ml/min, men < 60 ml/min) som får denne fastdosekombinasjonen.

Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS): Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1). Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning

av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Nedsatt leverfunksjon: tiazider bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller progressiv leversykdom, ettersom mindre endringer i væske- og elektrolyttbalansen kan utløse hepatisk koma. Det foreligger ingen klinisk erfaring med CoAprovel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Aorta- og mitralstenose; obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati: som for andre vasodilatorer, må spesiell forsiktighet utvises hos pasienter med aorta- eller mitralstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Primær aldosteronisme: pasienter med primær aldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker via hemming av renin-angiotensin systemet. Derfor anbefales ikke CoAprovel ved slike tilstander.

Metabolske og endokrine effekter: Tiazidbehandling kan nedsette glukosetoleransen. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under behandling med tiazider. Irbesartan kan indusere hypoglykemi, spesielt hos diabetespasienter. Monitorering av blodsukker bør vurderes hos pasienter behandlet med insulin eller antidiabetika, og en dosejustering av insulin eller antidiabetika kan være nødvendig hvis indisert (se pkt. 4.5).

Tiazidbehandling er assosiert med økning i kolesterol- og triglyseridnivåer, men med dosen på 12,5 mg som CoAprovel inneholder, er imidlertid minimale eller ingen effekter rapportert. Hyperurikemi kan forekomme og symptomatisk urinsyregikt kan utløses hos visse pasienter som får tiazidbehandling.

Elektrolyttforstyrrelser: som for enhver pasient som får diuretikabehandling, bør elektrolytter i serum kontrolleres regelmessig.

Tiazider, inkludert hydroklortiazid, kan gi væske- eller elektrolyttforstyrrelse (hypokalemi, hyponatremi og hypokloremisk alkalose). Varselsignaler på væske- eller elektrolyttforstyrrelser er munntørret, tørste, slapphet, døsighet, søvnighet, rastløshet, muskelsmerter eller -kramper, muskeltretthet, hypotensjon, oliguri, tachykardi og gastrointestinale forstyrrelser som kvalme og oppkast.

Selv om hypokalemi kan utvikles under behandling med tiaziddiuretika, vil samtidig behandling med irbesartan kunne redusere diuretikainduert hypokalemi. Risikoen for hypokalemi er størst hos pasienter med levercirrhose, hos pasienter med rask diurese, hos de som har inadekvat peroralt inntak av elektrolytter og hos pasienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH. Derimot vil hyperkalemi kunne oppstå pga irbesartankomponenten av CoAprovel, spesielt samtidig med nedsatt nyrefunksjon og/eller hjertesvikt og diabetes mellitus. Adekvat monitorering av serumkalium hos risikopasienter anbefales. Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger bør brukes med forsiktighet ved samtidig behandling med CoAprovel (se pkt. 4.5).

Det er ikke vist at irbesartan reduserer eller forhindrer diuretikainduert hyponatremi. Kloridmangelen er vanligvis mild og krever sjelden behandling.

Tiazider kan nedsette utskillelsen av kalsium i urinen og gi en forbigående og lett økning av serum kalsium uten kjent feil ved kalsiummetabolismen. Betydelig hyperkalsemi kan være tegn på maskert hyperparatyreoidisme. Tiazider bør seponeres før en utfører utredning av paratyreoidfunksjon. Tiazider er vist å øke urinutskillelsen av magnesium, som kan resultere i hypomagnesemi.

Litium: kombinasjon av litium og CoAprovel anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Antidopingtest: hydroklortiazidinnholdet i dette legemiddelet kan gi positivt analyseresultat i antidoping tester.

Generelt: hos pasienter hvor vaskulær tonus og nyrefunksjon hovedsakelig avhenger av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f. Eks. Pasienter med alvorlig kongestiv hjertesvikt eller

underliggende nyresykdom, inkludert renal arteriestenose), er akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller sjeldnere også akutt nyresvikt, sett ved behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-antagonister som påvirker dette systemet (se pkt. 4.5). Som for ethvert antihypertensivt legemiddel, vil en meget kraftig blodtryksreduksjon hos pasienter med ischemisk kardiomyopati eller ischemisk kardiovaskulær sykdom kunne resultere i hjerteinfarkt eller hjerneslag.

Hypersensitivetsreaksjoner mot hydroklortiazid kan opptre hos pasienter med eller uten allergi eller bronkial astma i anamnesen, men er mer sannsynlig hos pasienter med en slik sykehistorie.

Eksaserbasjoner eller aktivering av systemisk lupus erythematosus er rapportert ved bruk med tiaziddiuretika.

Det er rapportert om tilfeller av fotosensitivetsreaksjoner med tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis fotosensitivetsreaksjon oppstår under behandling anbefales det å seponere behandlingen. Hvis readministrering av diuretikumet anses som nødvendig, anbefales det å beskytte utsatte områder mot solen eller kunstig UVA.

Graviditet: behandling med Angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se punkt 4.3 og 4.6).

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær akutt trangvinkelglaukom: sulfonamider, eller sulfonamidderivater, kan forårsake idiosynkratiske reaksjoner, som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Selv om hydroklortiazid er et sulfonamid, har kun isolerte tilfeller av akutt trangvinkelglaukom så langt vært rapportert med hydroklortiazid. Symptomer inkluderer akutt innsettende redusert synsskarphet eller okular smerte og oppstår vanligvis i løpet av timer til uker etter legemiddeloppstart. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synstap. Den primære behandlingen er å avbryte inntak av legemiddel så raskt som mulig. Det kan være behov for å vurdere umiddelbar medisinsk eller kirurgisk behandling dersom det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risikofaktorer for utvikling av akutt trangvinkelglaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen (se pkt. 4.8).

#### Hjelpestoffer:

CoAprovel 300 mg/25 mg filmdrasjerte tableter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

CoAprovel 300 mg/25 mg filmdrasjerte tableter inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

#### Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft. Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft. Mistenkelige hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

#### Akutt respiratorisk toksisitet

Det har blitt rapportert om svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert akutt lungesviktsyndrom (ARDS) ved bruk av hydroklortiazid. Lungeødem vil normalt utvikles i løpet av minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved symptomstart vil symptomene inkludere

dyspné, feber, forverring av lungefunksjonen og hypotensjon. Ved mistanke om ARDS bør behandlingen med CoAprovel avsluttes og egnet behandling gis. Hydroklortiazid bør ikke gis til pasienter som tidligere har hatt ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre antihypertensive legemidler: den antihypertensive effekten av CoAprovel kan økes ved samtidig bruk av andre antihypertensive legemidler. Irbesartan og hydroklortiazid (i doser opp til 300 mg irbesartan/25 mg hydroklortiazid) er trygt blitt gitt sammen med andre antihypertensiva inkludert kalsiumkanalblokkere og betablokkere. Forutgående behandling med høye doser diuretika kan resultere i volumdepleksjon og risiko for hypotensjon når behandling med irbesartan med eller uten tiaziddiuretika initieres, med mindre volumdepleksjon korrigeres først (se pkt. 4.4).

Legemidler som inneholder aliskiren eller ACE-hemmere: Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Litium: reversibel økning i serumlitium og toksisitet har vært rapportert ved samtidig behandling med litium og ACE-hemmere. Så langt er lignende effekter rapportert med irbesartan meget sjeldent. Videre er renal utskillelse av litium redusert ved tiazidbehandling slik at risikoen for litiumtoksisitet kan øke med CoAprovel. Derfor anbefales ikke kombinasjonen litium og CoAprovel (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen anses nødvendig, anbefales nøye monitorering av serumlitium.

Legemidler som påvirker kalium: den kaliumsenkende effekten av hydroklortiazid reduseres av den kaliumsparende effekten til irbesartan. Imidlertid forventes det at denne effekten av hydroklortiazid på serumkalium vil bli potensiert av andre legemidler som kan gi kaliumtap og hypokalemi (f.eks. andre kaliuretiske diuretika, laksantia, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G). Erfaring med bruk av andre legemidler som blokkerer renin-angiotensin systemet har vist at samtidig behandling med kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, kaliumholdige salterstatninger eller andre legemidler som kan øke serumkalium (f.eks. Na-heparin), kan føre til økning i serumkalium. Overvåkning av serumkalium anbefales hos risikopasienter (se pkt. 4.4).

Legemidler som blir påvirket av serumkaliumforstyrrelser: regelmessig kontroll av serumkalium anbefales når CoAprovel gis samtidig med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika).

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler: dersom angiotensin-II antagonister gis sammen med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, (NSAIDs) (dvs. selektive COX-2 hemmere, acetylsalisylsyre (> 3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive effekten reduseres. Som med ACE-hemmere kan samtidig bruk av angiotensin-II antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen, eventuelt akutt nyresvikt, og økning av serumkalium, spesielt hos pasienter med dårlig nyrefunksjon i anamnesen. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienter må få nok væske og man bør vurdere overvåkning av nyrefunksjonen, både etter behandlingsstart og periodisk senere.

Repaglinid: irbesartan har potensial til å hemme OATP1B1. I en klinisk studie ble det rapportert at irbesartan økte  $C_{max}$  og AUC for repaglinid (substrat for OATP1B1) med henholdsvis 1,8 ganger og 1,3 ganger når irbesartan ble administrert 1 time før repaglinid. I en annen studie ble det ikke rapportert om noen relevant farmakokinetisk interaksjon da de to legemidlene ble administrert samtidig. Derfor kan en dosejustering av antidiabetisk behandling, som repaglinid, være nødvendig (se pkt. 4.4).

Ytterligere informasjon om interaksjoner med irbesartan: i kliniske studier ble irbesartans farmakokinetikk ikke påvirket av hydroklortiazid. Irbesartan metaboliseres hovedsakelig via CYP2C9 og i mindre grad via glukuronidering. Ingen signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske

interaksjoner ble sett ved samtidig behandling med irbesartan og warfarin, som også metaboliseres via CYP2C9. Effekten av CYP2C9-induktorer som rifampicin på irbesartans farmakokinetikk er ikke vurdert. Digoksins farmakokinetikk ble ikke endret ved samtidig behandling med irbesartan.

Ytterligere informasjon om interaksjoner med hydroklortiazid: ved samtidig administrering kan følgende legemidler reagere med tiaziddiuretika:

*Alkohol:* potensering av ortostatisk hypotensjon kan inntre;

*Antidiabetika (perorale midler og insulin):* dosejustering av det antidiabetiske legemidlet kan bli nødvendig (se pkt. 4.4);

*Kolestyramin og kolestipol (resiner):* absorpsjonen av hydroklortiazid hemmes av anionbytende resiner. CoAprovel bør tas minimum én time før eller fire timer etter disse legemidlene;

*Kortikosteroider, ACTH:* tap av elektrolytter, spesielt hypokalemi, kan bli forsterket;

*Digitalisglykosider:* tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan utløse digitalisindusert hjertearytmi (se pkt. 4.4);

*Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler:* administrering av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler kan redusere den diuretiske, natriuretiske og antihypertensive effekten av tiazid diuretika hos noen pasienter;

*Pressoraminer (f.eks. noradrenalin):* effekten av vasopressoriske aminer kan bli nedsatt, men ikke tilstrekkelig til ikke å bruke dem;

*Ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler (f.eks. tubokurarin):* effekten av ikke-depolariserende skjelettmuskelrelakserende midler kan bli potensert av hydroklortiazid;

*Legemidler mot urinsyregikt:* doseringsjustering av legemidler mot urinsyregikt kan bli nødvendig ettersom hydroklortiazid kan øke serumurinsyre. Økning i dosen av probenecid eller sulfinpyrazon kan bli nødvendig. Samtidig behandling med tiaziddiuretika kan øke insidensen av hypersensitivitetsreaksjoner mot allopurinol;

*Kalsiumsalter:* tiaziddiuretika kan øke serumkalsium grunnet nedsatt utskillelse. Dersom kalsiumsupplement eller kalsiumsparende legemidler (f.eks. vitamin D) må gis, bør serum kalsium overvåkes og kalsiumdosene justeres i samsvar med dette;

*Karbamazepin:* samtidig bruk av karbamazepin og hydroklortiazid har blitt forbundet med risiko for symptomatisk hyponatremi. Elektrolytter bør overvåkes ved samtidig bruk. En annen klasse av diuretika bør brukes hvis mulig;

*Andre interaksjoner:* den hyperglykemiske effekten av betablokkere og diazoksid kan bli forsterket av tiazider. Antikolinerge stoffer (f.eks. atropin, beperiden) kan øke biotilgjengeligheten av diuretika av tiazidtype ved å redusere gastrointestinal motilitet og ventrikkelens tømningshastighet. Tiazider kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin. Tiazider kan redusere den renale utskillelsen av cytotokiske legemidler (f.eks. cyklofosamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekt.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet:

#### *Angiotensin II-reseptorantagonister:*

Behandling med AII-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se punkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se punkt 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av Angiotensin-II reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonist ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonist i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se punkt 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kranium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se punkt 4.3 og 4.4).

#### *Hydroklortiazid:*

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er utilstrekkelige. Hydroklortiazid passerer placenta. Basert på hydroklortiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan bruk av dette under andre og tredje trimester påvirke foster-placenta-perfusjonen og medføre føtal eller neonatal ikterus, forstyrrelse av elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes ved svangerskapsødem, svangerskapshypertensjon eller preeklampsi på grunn av risiko for redusert plasmavolum og hypoperfusjon til placenta, med mindre sykdomsutviklingen tilsier det.

Hydroklortiazid skal ikke brukes mot essensiell hypertensjon hos gravide kvinner, bortsett fra i sjeldne tilfeller når ingen annen behandling kan gis.

Siden CoAprovel inneholder hydroklortiazid, anbefales det ikke i første trimester. Bytte til annen passende behandling bør gjennomføres før planlagt graviditet.

### Amming:

#### *Angiotensin II-reseptorantagonister:*

Ettersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av CoAprovel ved amming, er CoAprovel ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Det er ukjent om irbesartan eller dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist utskillelse av irbesartan eller dens metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3).



### *Hydroklortiazid:*

Hydroklortiazid skilles ut i små mengder i morsmelk hos mennesker. Tiazider i høye doser som forårsaker kraftig diurese kan hemme melkeproduksjonen. Bruk av CoAprovel ved amming anbefales ikke. Dersom CoAprovel brukes ved amming, skal dosen holdes så lav som mulig.

### Fertilitet:

Irbesartan hadde ingen effekt på fertilitet hos behandlede rotter og deres avkom opp til dosenivåene som fremkalte de første tegn på toksisitet hos foreldrene (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Med utgangspunkt i stoffets farmakodynamikk, er det ikke sannsynlig at CoAprovel påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Under bilkjøring eller betjening av maskiner bør en være oppmerksom på at tilfeldig svimmelhet eller tretthet kan opptre under behandling av hypertensjon.

## **4.8 Bivirkninger**

### Irbesartan/hydroklortiazid kombinasjon

Av 898 hypertensive pasienter, som i placebokontrollerte studier fikk forskjellige doser irbesartan/hydroklortiazid (doseområde: 37,5 mg/6,25 mg til 300 mg/25 mg), opplevde 29,5 % av pasientene bivirkninger. De vanligst rapporterte bivirkningene var svimmelhet (5,6 %), utmattelse (4,9 %), kvalme/oppkast (1,8 %) og unormal vannlating (1,4 %). I tillegg ble økning i blodureanitrogen (BUN) (2,3 %), kreatinkinase (1,7 %) og kreatinin (1,1 %) også vanligvis sett i studiene.

Tabell 1 viser bivirkningene som ble observert gjennom spontanrapportering og i rapporter fra placebokontrollerte studier.

Forekomsten av bivirkningene som vises nedenfor defineres slik: svært vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjelden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjelden ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1:** Bivirkninger i placebokontrollerte studier og spontanrapporter

<i>Undersøkelser:</i>	Vanlige:	økninger i urinstoff i blodet (BUN), kreatinin og kreatinkinase
	Mindre vanlige:	reduksjoner i serum kalium og natrium
<i>Hjertesykdommer:</i>	Mindre vanlige:	synkope, hypotensjon, takykardi, ødem
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Vanlige:	svimmelhet
	Mindre vanlige:	ortostatisk svimmelhet
	Ikke kjent:	hodepine
<i>Sykdommer i øre og labyrint:</i>	Ikke kjent:	tinnitus
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Ikke kjent:	hoste
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Vanlige	kvalme/oppkast
	Mindre vanlige:	diaré
	Ikke kjent:	dyspepsi, dysgeusi
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Vanlige:	unormal vannlating
	Ikke kjent:	nedsatt nyrefunksjon inkludert isolerte tilfeller av nyresvikt hos risikopasienter (se pkt. 4.4)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Mindre vanlige:	hevelse i ekstremitetene
	Ikke kjent:	artralgi, myalgi

<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hyperkalemi
<i>Karsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	rødming
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Vanlige	tretthet
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	Ikke kjent:	tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner slik som angioødem, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Mindre vanlige Ikke kjent:	gulsot hepatitt, unormal leverfunksjon
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:</i>	Mindre vanlige:	sexuell dysfunksjon, forandringer i libido

Tilleggsinformasjon om de individuelle komponentene; i tillegg til bivirkningene ovenfor for kombinasjonsproduktet, kan andre bivirkninger som tidligere er rapportert med en av de individuelle komponentene være en potensiell bivirkning av CoAprovel. Tabell 2 og 3 under viser bivirkninger som er rapportert for de individuelle komponentene i CoAprovel.

**Tabell 2:** Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **irbesartan** alene

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Ikke kjent:	anemi, trombocytopeni
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	Mindre vanlige:	brystsmerter
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Ikke kjent:	anafylaktisk reaksjon inkludert anafylaktisk sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	Ikke kjent:	hypoglykemi

**Tabell 3:** Bivirkninger som er rapportert ved bruk av **hydroklorotiazid** alene

<i>Undersøkelser:</i>	Ikke kjent:	elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypokalemi og hyponatremi, se pkt. 4.4), hyperurikemi, glykosuri, hyperglykemi, økning av kolesterol og triglyserider
<i>Hjertesykdommer:</i>	Ikke kjent:	hjerterytmeforstyrrelser
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	Ikke kjent:	aplastisk anemi, benmargdepresjon, nøytropeni/agranulocytose, hemolytisk anemi, leukopeni, trombocytopeni
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	Ikke kjent:	vertigo, parestesi, ørhet, rastløshet
<i>Øyesykdommer:</i>	Ikke kjent:	forbigående tåkesyn, xantopsi, akutt myopi og sekundær akutt trangvinkelglaukom, koroidal effusjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	Svært sjeldne Ikke kjent:	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) (se pkt. 4.4) respiratorisk distress (inkludert pneumoni og lungeødem)
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	Ikke kjent:	pankreatitt, anoreksi, diaré, forstoppelse, magebesvær, sialadenitt, redusert appetitt
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	Ikke kjent:	interstitiell nefritt, nedsatt nyrefunksjon
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	Ikke kjent:	anafylaktiske reaksjoner, toksisk epidermal nekrolyse, nekrotiserende angitt (vaskulitt, kutan vaskulitt), kutan lupus erytematosuslignende reaksjoner, reaktivering av kutan lupus erytematosus, fotosensitivitetsreaksjoner, utslett, urtikaria
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	Ikke kjent:	svakheter, muskelspasmer
<i>Karsykdommer:</i>	Ikke kjent:	postural hypotensjon
<i>Generelle lidelser og reaksjoner</i>	Ikke kjent:	feber

<i>på administrasjonsstedet:</i>		
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	Ikke kjent:	gulsott (intrahepatisk kolestatisk gulsott)
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	Ikke kjent:	depresjon, søvnforstyrrelser
<i>Ondartet svulst, malign og uspesifisert (inkludert cyster og polypper)</i>	Ikke kjent:	ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

De doseavhengige bivirkningene av hydroklortiazid (spesielt elektrolyttforstyrrelser) kan øke ved opptitrering av hydroklortiazid.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## 4.9 Overdosering

Ingen spesiell informasjon foreligger mht. behandling av overdose med CoAprovel. Pasienten bør overvåkes nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen avhenger av tiden siden inntak og alvorlighetsgraden av symptomene. Foreslåtte tiltak inkluderer indusering av brekninger og/eller ventrikkelskylling. Aktivt kull kan være nyttig i behandling av overdose. Serum elektrolytter og kreatinin bør kontrolleres hyppig. Dersom hypotensjon opptrer, bør pasienten plasseres i liggende stilling og gis hurtig tilførsel av salt- og volumerstatning.

Den mest sannsynlige manifestasjonen av overdose med irbesartan forventes å være hypotensjon og takykardi; bradykardi kan også opptre.

Overdose med hydroklortiazid er assosiert med elektrolytttap (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) og dehydrering som skyldes stor diurese. De vanligste tegn og symptomer på overdose er kvalme og somnolens. Hypokalemi kan føre til muskelpasmer og/eller forsterke hjerterytmeforstyrrelser assosiert med samtidig behandling med digitalisglykosider eller visse antiarytmika.

Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. I hvilken grad hydroklortiazid fjernes ved hemodialyse, er ikke avklart.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: angiotensin-II antagonist, kombinasjoner  
ATC kode: C09DA04.

#### Virkningsmekanisme

CoAprovel er en kombinasjon av en angiotensin-II reseptor antagonist, irbesartan, og et tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinasjonen av disse to komponentene gir additiv antihypertensiv effekt og reduserer blodtrykket mer enn hver av de to komponentene alene.

Irbesartan er en potent, oralt aktiv, selektiv angiotensin-II reseptor (subtype AT<sub>1</sub>) antagonist. Den forventes å blokkere alle reaksjoner mediert av angiotensin-II via AT<sub>1</sub> reseptoren, uavhengig av kilde eller syntesevei av angiotensin-II. Den selektive hemmingen av angiotensin-II (AT<sub>1</sub>)-reseptorene

resulterer i en økning i plasmanivå av renin og angiotensin-II, samt en reduksjon i plasma aldosteronkonsentrasjonen. Serumkalium blir ikke signifikant påvirket av irbesartan alene ved de anbefalte doser hos pasienter uten risiko for elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.5). Irbesartan hemmer ikke ACE (kininase-II), et enzym som genererer angiotensin-II og også bryter ned bradykinin til inaktive metabolitter. Irbesartan krever ingen metabolsk aktivering for å bli aktiv.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum. Den antihypertensive virkningsmekanismen til tiaziddiuretika er ikke fullstendig kjent. Tiazider påvirker renale tubulære mekanismer for reabsorpsjon av elektrolytter ved å direkte øke utskillelsen av natrium og klorid i omtrent like mengder. Den diuretiske effekten av hydroklortiazid reduserer plasmavolumet, øker plasmareninaktiviteten, øker aldosteronsekresjon, med påfølgende økning i utskillelse av kalium og bikarbonat i urinen samt reduksjon i serumkalium. Sannsynligvis via blokade av renin-angiotensin-aldosteron systemet, kan samtidig behandling med irbesartan reversere kaliumtapet assosiert med disse diuretika. Med hydroklortiazid starter diuresen i løpet av 2 timer, og maksimal effekt opptrer etter ca. 4 timer, mens effekten varer i ca. 6-12 timer.

Kombinasjonen av hydroklortiazid og irbesartan gir en doserelatert additiv reduksjon i blodtrykket over hele det terapeutiske doseringsnivået. Tillegg av 12,5 mg hydroklortiazid til 300 mg irbesartan en gang daglig hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med 300 mg irbesartan alene, ga en ytterligere placebokorrigert diastolisk blodtrykksreduksjon med laveste verdi på 6,1 mmHg (24 timer etter dosering). Kombinasjonen av 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga en samlet reduksjon i placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykk på opp til 13,6/11,5 mmHg.

Begrensede kliniske data (7 av 22 pasienter) antyder at pasienter som ikke er kontrollert med 300 mg/12,5 mg kombinasjonen kan respondere på opptitrering til 300 mg/25 mg. Det ble observert en blodtrykkssenkende effekt på både det systoliske (SBT) og diastoliske blodtrykket (DBT) hos disse pasientene (hhv 13,3 og 8,3 mmHg).

Dosering en gang daglig med 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid ga gjennomsnittlig laveste verdi for systolisk/diastolisk placebokorrigert blodtrykksreduksjon på 12,9/6,9 mmHg (24 timer etter dosering) hos pasienter med mild til moderat hypertensjon. Maksimal effekt opptrådte etter 3-6 timer. Vurdert med ambulatorisk blodtrykksmåling ga kombinasjonen 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid en gang daglig jevn reduksjon i blodtrykket over 24 timer med gjennomsnittlig 24-timers placebokorrigert systolisk/diastolisk reduksjon på 15,8/10,0 mmHg. Med ambulatorisk blodtrykksmåling var minste til høyeste effekt med CoAprovel 150 mg/12,5 mg på 100 %. Målt ved legebesøk var minste til høyeste effekt på hhv. 68 % og 76 % med CoAprovel 150 mg/12,5 mg og 300 mg/12,5 mg. Disse effektene over 24 timer ble registrert uten at blodtrykket ble senket uforholdsmessig mye ved maksimal blodtrykkreduksjon og er forenlig med sikker og effektiv blodtrykksreduksjon med doseringsintervall en gang daglig.

Hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med 25 mg hydroklortiazid alene, ga tillegg av irbesartan en ytterligere gjennomsnittlig placebosubtrahert systolisk/diastolisk blodtrykkreduksjon på 11,1/7,2 mmHg.

Den blodtrykksreducerende effekten av irbesartan i kombinasjon med hydroklortiazid er merkbar allerede etter første dose og øker ytterligere i løpet av 1-2 uker med maksimal effekt etter 6-8 uker. I langtids oppfølgingsstudier var effekten av irbesartan/hydroklortiazid opprettholdt etter mer enn ett år. Selv om rebound hypertensjon ikke er spesielt undersøkt med CoAprovel, har dette ikke vært sett hverken med irbesartan eller hydroklortiazid.

Effekten av kombinasjonen irbesartan og hydroklortiazid på morbiditet og mortalitet er ikke undersøkt. Epidemiologiske studier har vist at langtidsbehandling med hydroklortiazid reduserer risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Det er ingen alders- eller kjønnsforskjell i respons på CoAprovel. Som for andre legemidler som påvirker renin-angiotensin systemet, har fargede pasienter med hypertensjon betydelig mindre virkning av irbesartan monoterapi. Når irbesartan administreres samtidig med en lav dose

hydroklortiazid (f.eks. 12,5 mg daglig), nærmer den antihypertensive effekten seg hos fargede pasienter den en ser hos ikke-fargede pasienter.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av CoAprovel som initial terapi for alvorlig hypertensjon (definert som SeDBP  $\geq 110$  mm Hg) ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbelt-blind, 8-ukers, parallell-arm studie med aktiv kontroll. Totalt 697 pasienter ble randomisert i et 2:1 forhold til enten irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg eller irbesartan 150 mg og opptitrert (før måling av respons av den lave dosen) etter en uke til irbesartan/hydroklortiazid 300 mg/25 mg eller irbesartan 300 mg.

Det var 58 % menn i studien. Alderen var gjennomsnittlig 52,5 år, 13 % var  $\geq 65$  år, og bare 2 % var  $\geq 75$  år. 12 % av pasientene var diabetikere, 34 % hadde hyperlipidemi og den vanligste kardiovaskulære tilstanden var angina pectoris hos 3,5 % av pasientene.

Det primære endepunktet i studien var å sammenligne andelen pasienter som har nådd behandlingsmålet (SeDBP  $< 90$  mm Hg) etter 5 uker. 47,2 % av pasientene med kombinasjonsbehandling nådde behandlingsmålet sammenlignet med 33,2 % av pasientene behandlet med irbesartan alene ( $p = 0,0005$ ). Gjennomsnittlig baseline blodtrykk var omtrent 172/113 mm Hg i hver behandlingsarm, og reduksjon i SeSBP/SeDBP etter fem uker var 30,8/24,0 mm Hg og 21,1/19,3 mm Hg for henholdsvis irbesartan/hydroklortiazid og irbesartan ( $p < 0,0001$ ).

Typen og insidensen av bivirkninger rapportert for pasienter behandlet med kombinasjon var sammenlignbar med bivirkningene for pasienter på monoterapi. I løpet av den åtte uker lange behandlingsperioden var det ingen rapporterte tilfeller av synkope i noen av behandlingsgruppene. Det var henholdsvis 0,6 % og 0 % pasienter med hypotensjon og 2,8 % og 3,1 % pasienter med svimmelhet som bivirkning i kombinasjons- og monoterapigruppene.

#### Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)). ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati. Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

#### Ikke-melanom hudkreft:

Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ( $\geq 50 000$  mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) for SCC. Et tydelig kumulativ dose-respons-forhold ble observert både for BCC og SCC. En annen studie viste en mulig

sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Samtidig behandling med hydroklortiazid og irbesartan har ingen effekt på farmakokinetikken til noen av legemidlene.

### Absorpsjon

Irbesartan og hydroklortiazid er peroralt virksomme stoffer og krever ikke biotransformasjon for å bli aktive. Etter peroral administrering av CoAprovel er den absolutte biotilgjengeligheten for irbesartan 60-80 % og for hydroklortiazid 50-80 %. Mat påvirker ikke CoAprovels biotilgjengelighet. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1,5-2 timer etter peroral administrering for irbesartan og 1-2,5 timer for hydroklortiazid.

### Distribusjon

Plasmaproteinbinding av irbesartan er ca. 96 % med neglisjerbar binding til cellulære blodkomponenter. Distribusjonsvolumet til irbesartan er 53-93 liter. Hydroklortiazid er 68 % proteinbundet i plasma og distribusjonsvolumet er 0,83-1,14 l/kg.

### Linearitet/ikke-linearitet

Irbesartan har en lineær og doseproporsjonal farmakokinetikk i doseområdet 10 til 600 mg. En relativt mindre økning i absorpsjon ble registrert i doser utover 600 mg. Mekanismen for dette er ikke kjent. Total og renal clearance er henholdsvis 157-176 ml/min. og 3,0-3,5 ml/min. Terminal eliminasjonshalveringstid for irbesartan er 11-15 timer. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås i løpet av 3 dager etter start med dosering é gang daglig. Begrenset akkumulering av irbesartan (< 20 %) er observert i plasma etter gjentatt é gang daglig dosering. I en studie ble det observert noe høyere plasmakonsentrasjon av irbesartan hos kvinnelige hypertensjonspasienter. Imidlertid var det ingen forskjell i halveringstid og akkumulering av irbesartan. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos kvinnelige pasienter. Irbesartans AUC og  $C_{maks}$  verdier var også noe høyere hos eldre personer ( $\geq 65$  år) sammenliknet med yngre personer (18-40 år). Imidlertid var ikke terminal halveringstid signifikant endret. Ingen doseringsjustering er nødvendig hos eldre. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid for hydroklortiazid rapporteres å være i området 5-15 timer.

### Biotransformasjon

Etter peroral eller intravenøs administrasjon av  $^{14}C$  irbesartan, er 80-85 % av plasmaradioaktivitet forårsaket av uforandret irbesartan. Irbesartan metaboliseres i leveren via glukuronidkonjugering og oksidering. Hovedmetabolitten i blodsirkulasjonen er irbesartanglukuronid (ca. 6 %). *In vitro* studier indikerer at irbesartan primært oksideres av cytokrom P450-enzymet CYP2C9; isoenzym CYP3A4 har neglisjerbar effekt.

### Eliminasjon

Irbesartan og dets metabolitter elimineres både biliært og renalt. Etter peroral eller intravenøs administrering av  $^{14}C$  irbesartan gjenfinnes omkring 20 % av radioaktiviteten i urinen og resten i feces. Mindre enn 2 % av dosen utskilles i urinen som uforandret irbesartan. Hydroklortiazid metaboliseres ikke, men elimineres hurtig via nyrene. Minst 61 % av en peroral dose elimineres uforandret i løpet av 24 timer. Hydroklortiazid krysser placenta og utskilles i brystmelk, men passerer ikke blod-hjerne barrieren.

### Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som gjennomgår hemodialyse, er ikke irbesartans farmakokinetiske parametrene signifikant endret. Irbesartan fjernes ikke ved hemodialyse. Hos pasienter med en kreatininclearance < 20 ml/min ble eliminasjonshalveringstiden for hydroklortiazid rapportert å øke til 21 timer.

### Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat cirrhose er irbesartans farmakokinetiske parametre ikke signifikant endret. Studier er ikke utført hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### Irbesartan/hydroklortiazid

Potensiell toksisitet av kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid etter oral administrering ble evaluert i rotter og macaque-aper i studier med varighet opp til 6 mnd. Det ble ikke observert noen toksikologiske funn med relevans til human terapeutisk bruk.

Følgende forandringer, observert hos rotter og macaque-aper som fikk irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen som 10/10 og 90/90 mg/kg/dag, ble også sett med ett av de to legemidlene alene og/eller var sekundært til reduksjon i blodtrykket (ingen signifikante toksikologiske interaksjoner ble observert):

- nyreforandringer, karakterisert ved en lett økning i serum urea og kreatinin og hyperplasi/hypertrofi av det juxtaglomerulære apparat, noe som er en direkte konsekvens av irbesartans interaksjon med renin-angiotensin systemet.
- lett reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit)
- fargeforandring, sår og fokal nekrose av mageslimhinnen ble observert hos noen få rotter i en 6 mnd. toksisitetstudie med irbesartan 90 mg/kg/dag, hydroklortiazid 90 mg/kg/dag og irbesartan/hydroklortiazid 10/10 mg/kg/dag. Disse lesjonene ble ikke observert hos aper;
- fall i serumkalium som skyldes hydroklortiazid som delvis ble forebygget da hydroklortiazid ble gitt i kombinasjon med irbesartan.

De fleste av effektene ovenfor synes å være en følge av irbesartans farmakologiske aktivitet (blokkade av angiotensin-II induisert hemming av reninfrisettelse med stimulering av reninproduserende celler), og dette sees også med angiotensin konvertasehemmere. Disse funnene synes ikke å ha noen relevans for bruk i terapeutiske doser av irbesartan/hydroklortiazid hos mennesker.

Ingen teratogene effekter ble sett hos rotter som fikk irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon i doser som ga toksiske reaksjoner i mordyret. Effekten til irbesartan/hydroklortiazid kombinasjonen på fertilitet er ikke evaluert i dyrestudier, siden det ikke er vist effekt på fertilitet hos dyr eller mennesker med hverken irbesartan eller hydroklortiazid gitt alene. En annen angiotensin-II reseptor antagonist, gitt alene, påvirket fertilitetsparametre i dyrestudier. Disse funnene ble også observert ved lavere doser av denne angiotensin-II antagonisten da den ble gitt i kombinasjon med hydroklortiazid.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet eller klastogenitet med kombinasjonen irbesartan/hydroklortiazid. Det karsinogene potensialet av irbesartan og hydroklortiazid i kombinasjon er ikke evaluert i dyrestudier.

### Irbesartan

Det foreligger ingen tegn på unormal systemisk eller målorgantoksisitet ved klinisk relevante doser. I ikke-kliniske sikkerhetsstudier har høye doser av irbesartan ( $\geq 250$  mg/kg/dag hos rotter og  $\geq 100$  mg/kg/dag hos aper) forårsaket en reduksjon i erytrocyttparametre (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit). Ved svært høye doser ( $\geq 500$  mg/kg/dag) induerte irbesartan degenerative forandringer i nyrene (som interstitiell nefritt, tubulær distensjon, basofile tubuli, økt plasmakonsentrasjon av urea og kreatinin) hos rotter og aper. Dette anses å være sekundært til den hypotensive effekten av legemidlet som medfører redusert nyregjennomblødning. Videre induerte irbesartan hyperplasi/hypertrofi av de juxtaglomerulære celler (hos rotter ved  $\geq 90$  mg/kg/dag, hos aper  $\geq 10$  mg/kg/dag). Alle disse forandringene ble ansett å være en følge av irbesartans farmakologiske effekt. Ved terapeutiske doser av irbesartan hos menneske synes denne hyperplasien/hypertrofien av de juxtaglomerulære cellene ikke å ha noen relevans.

Det var ingen holdepunkter for mutagenitet, klastogenitet eller karsinogenitet.

Fertilitet og reproduksjonsevne ble ikke påvirket i studier med rotter av begge kjønn selv ved orale doser av irbesartan som forårsaket toksisitet hos foreldrene (fra 50 til 650 mg/kg/dag), inkludert mortalitet ved høyeste dose. Ingen signifikant effekt på antall *corpora lutea*, embryoer som fester seg

eller levende fostre ble observert. Irbesartan påvirket ikke overlevelse, utvikling eller reproduksjon av avkom. Studier i dyr indikerer at radiomerket irbesartan er oppdaget i rotte- og kaninfostre. Irbesartan utskilles i melk hos diegivende rotter.

Dyrestudier med irbesartan viste forbigående toksiske effekter (økt nyrebekkenstørrelse, hydroureter eller subkutane ødemer) hos rottefostre, som forsvant etter fødselen. Hos kanin ble det sett abort eller tidlig resorpsjon etter doser som forårsaket signifikant toksisitet hos mordyret, inkludert mortalitet. Ingen teratogene effekter ble observert hverken hos rotte eller kanin.

#### Hydroklortiazid

Det er observert tvetydige tegn på gentoksisitet eller karsinogenisitet i noen eksperimentelle modeller.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

MikrokrySTALLINSK cellulose

Krysskarmellosenatrium

Pregelatinisert stivelse

Silikondioksid

Magnesiumstearat

Rødt og gult jernoksid

Filmdrasjé:

Laktosemonohydrat

Hypromellose

Titandioksid

Makrogol 3350

Rødt og svart jernoksid

Karnaubavoks

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Skal ikke oppbevares over 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Esker med 14 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 28 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 30 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 56 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 84 tabletter filmdrasjerte i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 90 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 98 tabletter filmdrasjerte i PVC/PVDC/Aluminium blisterpakninger.

Esker med 56 x 1 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVDC/Perforerte aluminium endose blisterpakninger.



Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første Markedsføringstillatelse: 19 desember 2003  
Dato for siste fornyelse: 15 Oct 2008

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter  
irbesartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Hver tablett inneholder: irbesartan 150 mg og hydroklortiazid 12,5 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: inneholder også laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter  
28 tabletter  
56 tabletter  
56 x 1 tabletter  
98 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter  
irbesartan/hydroklortiazid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

14-28-56-98 tabletter:

Man  
Tirs  
Ons  
Tors  
Fre  
Lør  
Søn

56 x 1 tabletter



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablett  
irbesartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Hver tablett inneholder: irbesartan 300 mg og hydroklortiazid 12,5 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: inneholder også laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for mer informasjon

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tablett  
28 tablett  
56 tablett  
56 x 1 tablett  
98 tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter  
irbesartan/hydroklortiazid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

14-28-56-98 tabletter:

Man  
Tirs  
Ons  
Tors  
Fre  
Lør  
Søn

56 x 1 tabletter

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
irbesartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Hver tablett inneholder: irbesartan 150 mg og hydroklortiazid 12,5 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: inneholder også laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for mer informasjon

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter  
irbesartan/hydroklortiazid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

14-28-56-84-98 tabletter:

Man  
Tirs  
Ons  
Tors  
Fre  
Lør  
Søn

30 - 56 x 1 - 90 tabletter

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter  
irbesartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Hver tablett inneholder: irbesartan 300 mg og hydroklortiazid 12,5 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: inneholder også laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for mer informasjon

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**



Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter  
irbesartan/hydroklortiazid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

14-28-56-84-98 tabletter:

Man  
Tirs  
Ons  
Tors  
Fre  
Lør  
Søn

30 - 56 x 1 - 90 tabletter

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CoAprovel 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
irbesartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Hver tablett inneholder: irbesartan 300 mg og hydroklortiazid 25 mg

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: inneholder også laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for mer informasjon

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

CoAprovel 300 mg/25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CoAprovel 300 mg/25 mg tablett  
irbesartan/hydroklortiazid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

14-28-56-84-98 tablett:

Man  
Tirs  
Ons  
Tors  
Fre  
Lør  
Søn

30 - 56 x 1 - 90 tablett

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



**Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**  
**CoAprovel 150 mg/12,5 mg tablett**  
irbesartan/hydroklortiazid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva CoAprovel er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CoAprovel
3. Hvordan du bruker CoAprovel
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CoAprovel
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

### **1. Hva CoAprovel er, og hva det brukes mot**

CoAprovel er en kombinasjon av to virkestoffer, irbesartan og hydroklortiazid.

Irbesartan tilhører en gruppe legemidler som heter angiotensin-II reseptor antagonister. Angiotensin-II produseres i kroppen og binder seg til reseptorer i blodkarene, noe som får blodkarene til å trekke seg sammen. Dette fører til økning i blodtrykket. Irbesartan hindrer bindingen av angiotensin-II til disse reseptorene. Dermed slapper blodkarene av og blodtrykket reduseres.

Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler (tiaziddiuretika) som øker urinutskillelse, og som dermed fører til senkning av blodtrykket.

De to virkestoffene i CoAprovel virker sammen og senker blodtrykket mer enn hva hvert enkelt gjør alene.

**CoAprovel brukes til å behandle høyt blodtrykk** når behandling med irbesartan eller hydroklortiazid alene ikke ga tilstrekkelig blodtrykksenkning.

### **2. Hva du må vite før du bruker CoAprovel**

#### **Bruk ikke CoAprovel**

- dersom du er **allergisk** overfor irbesartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **allergisk** overfor hydroklortiazid eller noen andre legemidler avledet fra sulfonamider
- dersom du er **gravid i 3 måned eller mer**. (Det er også best å unngå CoAprovel tidlig i svangerskapet - se "Graviditet og amming")
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spør legen dersom du er i tvil)
- hvis du har **vanskeligheter med vannlating**
- hvis legen din fastslår at du har **vedvarende høye kalsiumnivåer eller lave kaliumnivåer i blodet**
- **dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon** og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du tar CoAprovel og **hvis noe av det følgende gjelder for deg:**

- hvis du får **mye oppkast eller diaré**
- hvis du lider av **nyreproblemer**, eller har en **transplantert nyre**

- hvis du lider av **hjerteproblemer**
- hvis du lider av **leverproblemer**
- hvis du lider av **diabetes**
- dersom du får **lave blodsukkernivåer** (symptomene kan være svette, svakhet, sult, svimmelhet, skjelving, hodepine, rødme eller blekhet, nummenhet, rask, bankende hjerterytm), spesielt hvis du blir behandlet for diabetes.
- hvis du lider av **lupus erythematosus** (heter også lupus eller SLE).
- hvis du lider av **primær aldosteronisme** (en tilstand som er relatert til høy produksjon av hormonet aldosteron, som kan forårsake at natrium holdes tilbake i kroppen, og igjen fører til økt blodtrykk).
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
  - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
  - aliskiren
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventete hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du bruker CoAprovel.
- dersom du tidligere har opplevd puste- eller lungeproblemer (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter å ha tatt hydroklortiazid. Oppsøk umiddelbart medisinsk hjelp dersom du opplever alvorlig kortpustethet eller pustebesvær etter å ha tatt CoAprovel.

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke CoAprovel».

Du må fortelle legen din hvis du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). CoAprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes om du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

#### **Du bør også informere legen:**

- dersom du står på **saltfattig kost**
- dersom du får **unormal tørste, munntørrehet, generell slapphet, søvnighet, muskelsmerter eller muskelkramper, kvalme, oppkast eller uvanlig hurtig puls**, da disse symptomene kan tyde på for sterk effekt av hydroklortiazid (som CoAprovel inneholder)
- dersom du opplever **økt følsomhet i huden overfor sol**, hvor symptomer på solbrenthet (slik som rød hud, kløe, hevelse, blemmer) oppstår raskere enn normalt
- dersom du **skal ha en operasjon eller blir gitt narkose**
- dersom du har **nedsatt syn eller smerter i ett eller begge øyne** mens du tar CoAprovel. Dette kan være symptomer på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller økt trykk i øyet, og kan oppstå i løpet av timer til én uke etter at du har tatt CoAprovel. Dette kan føre til permanent synstap dersom det ikke behandles. Hvis du tidligere har hatt en penicillin- eller sulfonamidallergi kan du ha en høyere risiko for å utvikle dette. Du skal avbryte behandlingen med CoAprovel og kontakte lege øyeblikkelig.

Hydroklortiazidet, som dette legemidlet inneholder, kan gi positivt utslag i antidopingtester.

#### **Barn og ungdom**

CoAprovel skal ikke gis til barn og ungdom (under 18 år).

#### **Andre legemidler og CoAprovel**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Vanndrivende legemidler som hydroklortiazid, som CoAprovel inneholder, kan påvirke andre legemidler. Preparater som inneholder litium bør ikke tas sammen med CoAprovel uten nøye legekontroll.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler: hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke CoAprovel» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

#### **Det kan være nødvendig å ta blodprøver dersom du tar:**

- kaliumtilskudd
- salterstatninger som inneholder kalium
- kaliumsparende legemidler eller vanndrivende legemidler
- enkelte avføringsmidler
- midler mot urinsyregikt
- vitamin D-tilskudd
- midler som kontrollerer hjerterytmen
- midler mot diabetes (tabletter, som repaglinid, eller insulin)
- karbamazepin (medisin til behandling av epilepsi).

Det er også viktig å fortelle legen din om du tar andre legemidler for å redusere blodtrykket, steroider, midler mot kreft, smertestillende, giktmidler eller kolestyramin og kolestipolresiner for å redusere blodkolesterol.

#### **Inntak av CoAprovel sammen med mat og drikke**

CoAprovel kan tas med eller uten mat.

På grunn av hydroklortiazid som er i CoAprovel kan du få en økt svimmelhetsfølelse når du står oppreist, og særlig når du reiser deg fra sittende stilling, hvis du drikker alkohol mens du bruker dette legemidlet.

#### **Graviditet, amming og fertilitet**

##### **Graviditet**

Snakk med lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med CoAprovel før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor CoAprovel. CoAprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

##### **Amming**

Snakk med lege dersom du ammer eller skal begynne å amme CoAprovel er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

##### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke sannsynlig at CoAprovel påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen ganger kan imidlertid svimmelhet eller tretthet forekomme ved behandling av høyt blodtrykk. Dersom du opplever disse, snakk med legen din før du prøver å kjøre bil eller bruke maskiner.

**CoAprovel inneholder laktose.** Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

**CoAprovel inneholder natrium.** Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

### 3. Hvordan du bruker CoAprovel

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### Dosering

Den anbefalte dosen av CoAprovel er en eller to tabletter én gang daglig. CoAprovel er vanligvis foreskrevet av legen når tidligere behandling ikke reduserte blodtrykket ditt tilstrekkelig. Legen gir deg veiledning i hvordan du bytter fra tidligere behandling til CoAprovel.

#### Hvordan du tar medisinen

CoAprovel er til **oral bruk**. Tablettene bør svelges sammen med en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta CoAprovel med eller uten mat. Dosen bør tas på samme tid hver dag. Det er viktig at du fortsetter å ta CoAprovel inntil legen bestemmer noe annet.

Maksimal blodtrykkssenkende effekt oppnås 6-8 uker etter behandlingsstart.

#### Dersom du tar for mye av CoAprovel

Kontakt lege umiddelbart dersom du ved en feil har tatt for mange tabletter.

#### Barn skal ikke ta CoAprovel

CoAprovel skal ikke gis til barn under 18 år. Hvis et barn ved et uhell svelger noen tabletter, kontakt lege umiddelbart.

#### Dersom du har glemt å ta CoAprovel

Dersom du glemmer å ta en dose, ta neste dose som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan bli alvorlige og kan kreve behandling.

Det er rapportert sjeldne tilfeller av allergiske hudreaksjoner (utslett, elveblest), samt lokal hevelse i ansiktet, lepper og/eller tungen hos pasienter som tar irbesartan. **Hvis du får noen av symptomene over eller blir tungpustet**, slutt å ta CoAprovel og kontakt legen din umiddelbart.

Bivirkningsfrekvensene i listen nedenfor er definert slik:

Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer

Mindre vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer

Bivirkninger som ble rapportert ved kliniske studier på pasienter som ble behandlet med CoAprovel var:

#### Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)

- kvalme/oppkast
- unormal vannlating
- tretthet
- svimmelhet (blant annet når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling)
- blodprøver kan vise økte nivåer av et enzym som er et mål på muskel- og hjertefunksjonen (kreatininkinase) eller økte nivåer av et stoff som er et mål på nyrefunksjonen (urinstoff i blodet, kreatinin).

**Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.**

**Mindre vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer)**

- diaré
- lavt blodtrykk
- svimmelhet
- hjertebank
- rødme
- hevelser
- problemer med seksuell funksjon
- blodprøver kan vise reduserte nivåer av kalium eller natrium i blodet ditt.

**Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.**

### **Bivirkninger rapportert etter markedsføring av CoAprovel**

Noen bivirkninger er rapportert etter markedsføring av CoAprovel. Bivirkninger der man ikke vet hvor mange som blir påvirket er: hodepine, øresus, hoste, smaksforstyrrelse, fordøyelsessmerter, smerte i ledd og muskler, og forstyrrelser i lever- og nyrefunksjon, økte kaliumnivåer i blodet ditt og allergiske reaksjoner slik som utslett, elveblest, hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen eller svelget. Mindre vanlige tilfeller av gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene) er også rapportert.

Som med andre kombinasjoner av to virkestoffer kan man ikke utelukke bivirkninger fra hver enkelt komponent.

### **Bivirkninger som forbindes med irbesartan alene**

Brystmerter, alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaktisk sjokk), redusert antall røde blodceller (anemi – symptomer kan være tretthet, hodepine, kortpustethet når du trener, svimmelhet og blekhet) reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen) og lave blodsukknivåer er rapportert i tillegg til bivirkningene ovenfor.

### **Bivirkninger som forbindes med hydroklortiazid alene**

Manglende appetitt, mageirritasjon, magekramper, forstoppelse, gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene), betennelse i bukspyttkjertelen som merkes som kraftig smerte i øvre del av magen, ofte med kvalme og oppkast, søvnforstyrrelser, depresjon, tåkesyn, manglende hvite blodceller som kan føre til hyppige infeksjoner, feber, reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen), reduksjon i antall røde blodceller (anemi) som merkes som tretthet, hodepine, kortpustethet under trening, svimmelhet og blekt utseende, nyresykdom, lunge problemer inkludert lungebetennelse eller opphopning av væske i lungene, økt følsomhet i huden overfor sol, betennelse i blodårer, en hudsykdom der huden flasser av over hele kroppen, kutan lupus erytematosus som kjennetegnes ved utslett i ansiktet, nakken og hodeskallen, allergiske reaksjoner, svakhet og muskelkramper, raskere puls, redusert blodtrykk etter forandring i kroppstilling, hevelse av spyttkjertler, økt nivå av blodsukker, sukker i urinen, økning i visse fettstoffer i blodet, høyt nivå av urinsyre i blodet, som kan forårsake urinsyregikt.

**Bivirkninger med frekvens svært sjeldne** (kan påvirke opp til 1 av 10 000 personer): akutt lungesvikt (symptomer inkluderer kortpustethet, feber, svakhet og forvirring).

Frekvens “ikke kjent”: Hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), nedsatt syn eller øyesmerter på grunn av høyt trykk (mulige tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt trangvinkelglaukom).

Bivirkninger av hydroklortiazid kan øke med høyere doser.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek **dersom du opplever bivirkninger**. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer CoAprovel**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av CoAprovel

- Virkestoffer er irbesartan og hydroklortiazid. Hver tablett CoAprovel 150 mg/12,5 mg inneholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
- Hjelpesoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, kolloidal vannholdig silika, pregelatinisert maisstivelse, rødt og gult jernoksid (E172). Se avsnitt 2 «CoAprovel inneholder laktose»

### Hvordan CoAprovel ser ut og innholdet i pakningen

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter er ferskenfargede, bikonvekse, oval-formede med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2775 trykt på den andre siden.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 56 eller 98 tabletter. Endose blisterpakninger på 56 x 1 tablett kan leveres til sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

### Tilvirker

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Frankrike

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

### България

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

### Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**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

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**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

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).



**Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**  
**CoAprovel 300 mg/12,5 mg tablett**  
irbesartan/hydroklortiazid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva CoAprovel er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CoAprovel
3. Hvordan du bruker CoAprovel
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CoAprovel
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

**1. Hva CoAprovel er, og hva det brukes mot**

CoAprovel er en kombinasjon av to virkestoffer, irbesartan og hydroklortiazid.

Irbesartan tilhører en gruppe legemidler som heter angiotensin-II reseptor antagonister. Angiotensin-II produseres i kroppen og binder seg til reseptorer i blodkarene, noe som får blodkarene til å trekke seg sammen. Dette fører til økning i blodtrykket. Irbesartan hindrer bindingen av angiotensin-II til disse reseptorene. Dermed slapper blodkarene av og blodtrykket reduseres.

Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler (tiaziddiuretika) som øker urinutskillelse, og som dermed fører til senkning av blodtrykket.

De to virkestoffene i CoAprovel virker sammen og senker blodtrykket mer enn hva hvert enkelt gjør alene.

**CoAprovel brukes til å behandle høyt blodtrykk** når behandling med irbesartan eller hydroklortiazid alene ikke ga tilstrekkelig blodtrykksenkning.

**2. Hva du må vite før du bruker CoAprovel**

**Bruk ikke CoAprovel**

- dersom du er **allergisk** overfor irbesartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **allergisk** overfor hydroklortiazid eller noen andre legemidler avledet fra sulfonamider
- dersom du er **gravid i 3 måned eller mer**. (Det er også best å unngå CoAprovel tidlig i svangerskapet - se "Graviditet og amming")
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spør legen dersom du er i tvil)
- hvis du har **vanskeligheter med vannlating**
- hvis legen din fastslår at du har **vedvarende høye kalsiumnivåer eller lave kaliumnivåer i blodet**
- **dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon** og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

**Advarsler og forsiktighetsregler**

**Snakk med lege** før du tar CoAprovel og hvis noe av det følgende gjelder for deg:

- hvis du får **mye oppkast eller diaré**
- hvis du lider av **nyreproblemer**, eller har en **transplantert nyre**

- hvis du lider av **hjerteproblemer**
- hvis du lider av **leverproblemer**
- hvis du lider av **diabetes**
- dersom du får **lave blodsukkernivåer** (symptomene kan være svette, svakhet, sult, svimmelhet, skjelving, hodepine, rødme eller blekhet, nummenhet, rask, bankende hjerterytm), spesielt hvis du blir behandlet for diabetes.
- hvis du lider av **lupus erythematosus** (heter også lupus eller SLE).
- hvis du lider av **primær aldosteronisme** (en tilstand som er relatert til høy produksjon av hormonet aldosteron, som kan forårsake at natrium holdes tilbake i kroppen, og igjen fører til økt blodtrykk).
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
  - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
  - aliskiren
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventete hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du bruker CoAprovel.
- dersom du tidligere har opplevd puste- eller lungeproblemer (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter å ha tatt hydroklortiazid. Oppsøk umiddelbart medisinsk hjelp dersom du opplever alvorlig kortpustethet eller pustebesvær etter å ha tatt CoAprovel.

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke CoAprovel».

Du må fortelle legen din hvis du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). CoAprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes om du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

#### **Du bør også informere legen:**

- dersom du står på **saltfattig kost**
- dersom du får **unormal tørste, munntørrehet, generell slapphet, søvnighet, muskelsmerter eller muskelkramper, kvalme, oppkast eller uvanlig hurtig puls**, da disse symptomene kan tyde på for sterk effekt av hydroklortiazid (som CoAprovel inneholder)
- dersom du opplever **økt følsomhet i huden overfor sol**, hvor symptomer på solbrenthet (slik som rød hud, kløe, hevelse, blemmer) oppstår raskere enn normalt
- dersom du **skal ha en operasjon eller blir gitt narkose**
- dersom du har **nedsatt syn eller smerter i ett eller begge øyne** mens du tar CoAprovel. Dette kan være symptomer på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller økt trykk i øyet, og kan oppstå i løpet av timer til én uke etter at du har tatt CoAprovel. Dette kan føre til permanent synstap dersom det ikke behandles. Hvis du tidligere har hatt en penicillin- eller sulfonamidallergi kan du ha en høyere risiko for å utvikle dette. Du skal avbryte behandlingen med CoAprovel og kontakte lege øyeblikkelig.

Hydroklortiazidet, som dette legemidlet inneholder, kan gi positivt utslag i antidopingtester.

#### **Barn og ungdom**

CoAprovel skal ikke gis til barn og ungdom (under 18 år).

#### **Andre legemidler og CoAprovel**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Vanndrivende legemidler som hydroklortiazid, som CoAprovel inneholder, kan påvirke andre legemidler. Preparater som inneholder litium bør ikke tas sammen med CoAprovel uten nøye legekontroll.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler: hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke CoAprovel» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

#### **Det kan være nødvendig å ta blodprøver dersom du tar:**

- kaliumtilskudd
- salterstatninger som inneholder kalium
- kaliumsparende legemidler eller vanndrivende legemidler
- enkelte avføringsmidler
- midler mot urinsyregikt
- vitamin D-tilskudd
- midler som kontrollerer hjerterytmen
- midler mot diabetes (tabletter, som repaglinid, eller insulin)
- karbamazepin (medisin til behandling av epilepsi).

Det er også viktig å fortelle legen din om du tar andre legemidler for å redusere blodtrykket, steroider, midler mot kreft, smertestillende, giktmidler eller kolestyramin og kolestipolresiner for å redusere blodkolesterol.

#### **Inntak av CoAprovel sammen med mat og drikke**

CoAprovel kan tas med eller uten mat.

På grunn av hydroklortiazid som er i CoAprovel kan du få en økt svimmelhetsfølelse når du står oppreist, og særlig når du reiser deg fra sittende stilling, hvis du drikker alkohol mens du bruker dette legemidlet.

#### **Graviditet, amming og fertilitet**

##### **Graviditet**

Snakk med lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med CoAprovel før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor CoAprovel. CoAprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

##### **Amming**

Snakk med lege dersom du ammer eller skal begynne å amme CoAprovel er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

##### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke sannsynlig at CoAprovel påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen ganger kan imidlertid svimmelhet eller tretthet forekomme ved behandling av høyt blodtrykk. Dersom du opplever disse, snakk med legen din før du prøver å kjøre bil eller bruke maskiner.

**CoAprovel inneholder laktose.** Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

**CoAprovel inneholder natrium.** Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

### 3. Hvordan du bruker CoAprovel

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### Dosering

Den anbefalte dosen av CoAprovel er en tablett én gang daglig. CoAprovel er vanligvis foreskrevet av legen når tidligere behandling ikke reduserte blodtrykket ditt tilstrekkelig. Legen gir deg veiledning i hvordan du bytter fra tidligere behandling til CoAprovel.

#### Hvordan du tar medisinen

CoAprovel er til **oral bruk**. Tablettene bør svelges sammen med en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta CoAprovel med eller uten mat. Dosen bør tas på samme tid hver dag. Det er viktig at du fortsetter å ta CoAprovel inntil legen bestemmer noe annet.

Maksimal blodtrykkssenkende effekt oppnås 6-8 uker etter behandlingsstart.

#### Dersom du tar for mye av CoAprovel

Kontakt lege umiddelbart dersom du ved en feil har tatt for mange tabletter.

#### Barn skal ikke ta CoAprovel

CoAprovel skal ikke gis til barn under 18 år. Hvis et barn ved et uhell svelger noen tabletter, kontakt lege umiddelbart.

#### Dersom du har glemt å ta CoAprovel

Dersom du glemmer å ta en dose, ta neste dose som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan bli alvorlige og kan kreve behandling.

Det er rapportert sjeldne tilfeller av allergiske hudreaksjoner (utslett, elveblest), samt lokal hevelse i ansiktet, lepper og/eller tungen hos pasienter som tar irbesartan. **Hvis du får noen av symptomene over eller blir tungpustet**, slutt å ta CoAprovel og kontakt legen din umiddelbart.

Bivirkningsfrekvensene i listen nedenfor er definert slik:

Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer

Mindre vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer

Bivirkninger som ble rapportert ved kliniske studier på pasienter som ble behandlet med CoAprovel var:

#### Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)

- kvalme/oppkast
- unormal vannlating
- tretthet
- svimmelhet (blant annet når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling)
- blodprøver kan vise økte nivåer av et enzym som er et mål på muskel- og hjertefunksjonen (kreatininkinase) eller økte nivåer av et stoff som er et mål på nyrefunksjonen (urinstoff i blodet, kreatinin).

**Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.**

#### Mindre vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer)

- diaré
- lavt blodtrykk
- svimmelhet
- hjertebank
- rødme
- hevelser
- problemer med seksuell funksjon
- blodprøver kan vise reduserte nivåer av kalium eller natrium i blodet ditt.

**Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.**

### **Bivirkninger rapportert etter markedsføring av CoAprovel**

Noen bivirkninger er rapportert etter markedsføring av CoAprovel. Bivirkninger der man ikke vet hvor mange som blir påvirket er: hodepine, øresus, hoste, smaksforstyrrelse, fordøyelsessmerter, smerte i ledd og muskler, og forstyrrelser i lever- og nyrefunksjon, økte kaliumnivåer i blodet ditt og allergiske reaksjoner slik som utslett, elveblest, hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen eller svelget. Mindre vanlige tilfeller av gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene) er også rapportert.

Som med andre kombinasjoner av to virkestoffer kan man ikke utelukke bivirkninger fra hver enkelt komponent.

### **Bivirkninger som forbindes med irbesartan alene**

Brystmerter, alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaktisk sjokk), redusert antall røde blodceller (anemi – symptomer kan være tretthet, hodepine, kortpustethet når du trener, svimmelhet og blekhet), reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen) og lave blodsukkernivåer er rapportert i tillegg til bivirkningene ovenfor.

### **Bivirkninger som forbindes med hydroklortiazid alene**

Manglende appetitt, mageirritasjon, magekramper, forstoppelse, gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene), betennelse i bukspyttkjertelen som merkes som kraftig smerte i øvre del av magen, ofte med kvalme og oppkast, søvnforstyrrelser, depresjon, tåkesyn, manglende hvite blodceller som kan føre til hyppige infeksjoner, feber, reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen), reduksjon i antall røde blodceller (anemi) som merkes som tretthet, hodepine, kortpustethet under trening, svimmelhet og blekt utseende, nyresykdom, lunge problemer inkludert lungebetennelse eller opphopning av væske i lungene, økt følsomhet i huden overfor sol, betennelse i blodårer, en hudsykdom der huden flasser av over hele kroppen, kutan lupus erytematosus som kjennetegnes ved utslett i ansiktet, nakken og hodeskallen, allergiske reaksjoner, svakhet og muskelkramper, raskere puls, redusert blodtrykk etter forandring i kroppstilling, hevelse av spyttkjertler, økt nivå av blodsukker, sukker i urinen, økning i visse fettstoffer i blodet, høyt nivå av urinsyre i blodet, som kan forårsake urinsyregikt.

**Bivirkninger med frekvens svært sjeldne** (kan påvirke opp til 1 av 10 000 personer): akutt lungesvikt (symptomer inkluderer kortpustethet, feber, svakhet og forvirring).

Frekvens “ikke kjent”: Hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), nedsatt syn eller øyesmerter på grunn av høyt trykk (mulige tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt trangvinkelglaukom).

Bivirkninger av hydroklortiazid kan øke med høyere doser.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek **dersom du opplever bivirkninger**. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer CoAprovel**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av CoAprovel

- Virkestoffer er irbesartan og hydroklortiazid. Hver tablett CoAprovel 300 mg/12,5 mg inneholder 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
- Hjelpesoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, kolloidal vannholdig silika, pregelatinisert maisstivelse, rødt og gult jernoksid (E172). Se avsnitt 2 «CoAprovel inneholder laktose».

### Hvordan CoAprovel ser ut og innholdet i pakningen

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter er ferskenfargede, bikonvekse, oval-formede med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2776 trykt på den andre siden.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 56 eller 98 tabletter. Endose blisterpakninger på 56 x 1 tablett kan leveres til sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

### Tilvirker

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Frankrike

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

### България

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

### Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**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

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Magyarország**  
sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: +339 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

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).



**Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**  
**CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter**  
irbesartan/hydroklortiazid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva CoAprovel er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CoAprovel
3. Hvordan du bruker CoAprovel
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CoAprovel
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

## **1. Hva CoAprovel er, og hva det brukes mot**

CoAprovel er en kombinasjon av to virkestoffer, irbesartan og hydroklortiazid.

Irbesartan tilhører en gruppe legemidler som heter angiotensin-II reseptor antagonister. Angiotensin-II produseres i kroppen og binder seg til reseptorer i blodkarene, noe som får blodkarene til å trekke seg sammen. Dette fører til økning i blodtrykket. Irbesartan hindrer bindingen av angiotensin-II til disse reseptorene. Dermed slapper blodkarene av og blodtrykket reduseres.

Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler (tiaziddiuretika) som øker urinutskillelse, og som dermed fører til senkning av blodtrykket.

De to virkestoffene i CoAprovel virker sammen og senker blodtrykket mer enn hva hvert enkelt gjør alene.

**CoAprovel brukes til å behandle høyt blodtrykk** når behandling med irbesartan eller hydroklortiazid alene ikke ga tilstrekkelig blodtrykksenkning.

## **2. Hva du må vite før du bruker CoAprovel**

**Bruk ikke CoAprovel**

- dersom du er **allergisk** overfor irbesartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **allergisk** overfor hydroklortiazid eller noen andre legemidler avledet fra sulfonamider
- dersom du er **gravid i tredje måned eller mer**. (Det er også best å unngå CoAprovel tidlig i svangerskapet - se "Graviditet og amming")
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spør legen dersom du er i tvil)
- hvis du har **vanskeligheter med vannlating**
- hvis legen din fastslår at du har **vedvarende høye kalsiumnivåer eller lave kaliumnivåer i blodet**
- **dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon** og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

**Advarsler og forsiktighetsregler**

**Snakk med lege** før du tar CoAprovel og hvis noe av det følgende gjelder for deg:

- hvis du får **mye oppkast eller diaré**

- hvis du lider av **nyreproblemer**, eller har en **transplantert nyre**
- hvis du lider av **hjerterproblemer**
- hvis du lider av **leverproblemer**
- hvis du lider av **diabetes**
- dersom du får **lave blodsukkernivåer** (symptomene kan være svette, svakhet, sult, svimmelhet, skjelving, hodepine, rødme eller blekhet, nummenhet, rask, bankende hjerterytm), spesielt hvis du blir behandlet for diabetes.
- hvis du lider av **lupus erythematosus** (heter også lupus eller SLE)
- hvis du lider av **primær aldosteronisme** (en tilstand som er relatert til høy produksjon av hormonet aldosteron, som kan forårsake at natrium holdes tilbake i kroppen, og igjen fører til økt blodtrykk).
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
  - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
  - aliskiren
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventete hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du bruker CoAprovel.
- dersom du tidligere har opplevd puste- eller lungeproblemer (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter å ha tatt hydroklortiazid. Oppsøk umiddelbart medisinsk hjelp dersom du opplever alvorlig kortpustethet eller pustebesvær etter å ha tatt CoAprovel.

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke CoAprovel».

Du må fortelle legen din hvis du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). CoAprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes hvis du er mer enn tre måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av graviditeten (se avsnitt om graviditet).

#### **Du bør også informere legen:**

- dersom du står på **saltfattig kost**
- dersom du får **unormal tørste, munntørrehet, generell slapphet, søvnighet, muskelsmerter eller muskelkramper, kvalme, oppkast eller uvanlig hurtig puls**, da disse symptomene kan tyde på for sterk effekt av hydroklortiazid (som CoAprovel inneholder)
- dersom du opplever **økt følsomhet i huden overfor sol**, hvor symptomer på solbrenthet (slik som rød hud, kløe, hevelse, blemmer) oppstår raskere enn normalt
- dersom du **skal ha en operasjon eller bli gitt narkose**
- dersom du har **nedsatt syn eller smerter i ett eller begge øyne** mens du tar CoAprovel. Dette kan være symptomer på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller økt trykk i øyet, og kan oppstå i løpet av timer til én uke etter at du har tatt CoAprovel. Dette kan føre til permanent synstap dersom det ikke behandles. Hvis du tidligere har hatt en penicillin- eller sulfonamidallergi kan du ha en høyere risiko for å utvikle dette. Du skal avbryte behandlingen med CoAprovel og kontakte lege øyeblikkelig.

Hydroklortiazidet, som dette legemidlet inneholder, kan gi positivt utslag i antidopingtester.

#### **Barn og ungdom**

CoAprovel skal ikke gis til barn og ungdom (under 18 år).

#### **Andre legemidler og CoAprovel**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Vanndrivende legemidler som hydroklortiazid, som CoAprovel inneholder, kan påvirke andre legemidler. Preparater som inneholder litium bør ikke tas sammen med CoAprovel uten nøye legekontroll.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler: hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke CoAprovel» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

#### **Det kan være nødvendig å ta blodprøver dersom du tar:**

- kaliumtilskudd
- salterstatninger som inneholder kalium
- kaliumsparende legemidler eller vanndrivende legemidler
- enkelte avføringsmidler
- midler mot urinsyregikt
- vitamin D-tilskudd
- midler som kontrollerer hjerterytmen
- midler mot diabetes (tabletter, som repaglinid, eller insulin)
- karbamazepin (medisin til behandling av epilepsi).

Det er også viktig å fortelle legen din om du tar andre legemidler for å redusere blodtrykket, steroider, midler mot kreft, smertestillende, giktmidler eller kolestyramin og kolestipolresiner for å redusere blodkolesterol.

#### **Inntak av CoAprovel sammen med mat og drikke**

CoAprovel kan tas med eller uten mat.

På grunn av hydroklortiazid som er i CoAprovel kan du få en økt svimmelhetsfølelse når du står oppreist, og særlig når du reiser deg fra sittende stilling, hvis du drikker alkohol mens du bruker dette legemidlet.

#### **Graviditet, amming og fertilitet**

##### **Graviditet**

Snakk med lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med CoAprovel før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor CoAprovel. CoAprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

##### **Amming**

Snakk med lege dersom du ammer eller skal begynne å amme. CoAprovel er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

##### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke sannsynlig at CoAprovel påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen ganger kan imidlertid svimmelhet eller tretthet forekomme ved behandling av høyt blodtrykk. Dersom du opplever disse, snakk med legen din før du prøver å kjøre bil eller bruke maskiner.

**CoAprovel inneholder laktose.** Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

**CoAprovel inneholder natrium.** Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

### 3. Hvordan du bruker CoAprovel

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### Dosering

Den anbefalte dosen av CoAprovel er en eller to tabletter én gang daglig. CoAprovel er vanligvis foreskrevet av legen når tidligere behandling ikke reduserte blodtrykket ditt tilstrekkelig. Legen gir deg veiledning i hvordan du bytter fra tidligere behandling til CoAprovel.

#### Hvordan du tar medisinen

CoAprovel er til **oral bruk**. Tablettene bør svelges sammen med en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta CoAprovel med eller uten mat. Dosen bør tas på samme tid hver dag. Det er viktig at du fortsetter å ta CoAprovel inntil legen bestemmer noe annet.

Maksimal blodtrykkssenkende effekt oppnås 6-8 uker etter behandlingsstart.

#### Dersom du tar for mye av CoAprovel

Kontakt lege umiddelbart dersom du ved en feil har tatt for mange tabletter.

#### Barn skal ikke ta CoAprovel

CoAprovel skal ikke gis til barn under 18 år. Hvis et barn ved et uhell svelger noen tabletter, kontakt lege umiddelbart.

#### Dersom du har glemt å ta CoAprovel

Dersom du glemmer å ta en dose, ta neste dose som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan bli alvorlige og kan kreve behandling.

Det er rapportert sjeldne tilfeller av allergiske hudreaksjoner (utslett, elveblest), samt lokal hevelse i ansiktet, lepper og/eller tungen hos pasienter som tar irbesartan. **Hvis du får noen av symptomene over eller blir tungpustet**, slutt å ta CoAprovel og kontakt legen din umiddelbart.

Bivirkningsfrekvensene i listen nedenfor er definert slik:

Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer

Mindre vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer

Bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier på pasienter som ble behandlet med CoAprovel var:

#### Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)

- kvalme/oppkast
- unormal vannlating
- tretthet
- svimmelhet (blant annet når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling)
- blodprøver kan vise økte nivåer av et enzym som er et mål på muskel- og hjertefunksjonen (kreatininkinase) eller økte nivåer av et stoff som er et mål på nyrefunksjonen (urinstoff i blodet, kreatinin).

#### Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.

#### Mindre vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer)

- diaré

- lavt blodtrykk
- svimmelhet
- hjertebank
- rødme
- hevelser
- problemer med seksuell funksjon
- blodprøver kan vise reduserte nivåer av kalium eller natrium i blodet ditt.

**Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.**

### **Bivirkninger rapportert etter markedsføring av CoAprovel**

Noen bivirkninger er rapportert etter markedsføring av CoAprovel. Bivirkninger der man ikke vet hvor mange som blir påvirket er: hodepine, øresus, hoste, smaksforstyrrelse, fordøyelsessmerter, smerte i ledd og muskler, og forstyrrelser i lever- og nyrefunksjon, økte kaliumnivåer i blodet ditt og allergiske reaksjoner slik som utslett, elveblest, hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen eller svelget. Mindre vanlige tilfeller av gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene) er også rapportert.

Som med andre kombinasjoner av to virkestoffer kan man ikke utelukke bivirkninger fra hver enkelt komponent.

### **Bivirkninger som forbindes med irbesartan alene**

Brystsmerter, alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaktisk sjokk), redusert antall røde blodceller (anemi – symptomer kan være tretthet, hodepine, kortpustethet når du trener, svimmelhet og blekhet), reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen) og lave blodsukkernivåer er rapportert i tillegg til bivirkningene ovenfor.

### **Bivirkninger som forbindes med hydroklortiazid alene**

Manglende appetitt, mageirritasjon, magekramper, forstoppelse, gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene), betennelse i bukspyttkjertelen som merkes som kraftig smerte i øvre del av magen, ofte med kvalme og oppkast, søvnforstyrrelser, depresjon, tåkesyn, manglende hvite blodceller som kan føre til hyppige infeksjoner, feber, reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen), reduksjon i antall røde blodceller (anemi) som merkes som tretthet, hodepine, kortpustethet under trening, svimmelhet og blekt utseende, nyresykdom, lunge problemer inkludert lungebetennelse eller opphopning av væske i lungene, økt følsomhet i huden overfor sol, betennelse i blodårer, en hudsykdom der huden flasser av over hele kroppen, kutan lupus erytematosus som kjennetegnes ved utslett i ansiktet, nakken og hodeskallen, allergiske reaksjoner, svakhet og muskelkramper, raskere puls, redusert blodtrykk etter forandring i kroppsstilling, hevelse av spyttkjertler, økt nivå av blodsukker, sukker i urinen, økning i visse fettstoffer i blodet, høyt nivå av urinsyre i blodet, som kan forårsake urinsyregikt.

**Bivirkninger med frekvens svært sjeldne** (kan påvirke opp til 1 av 10 000 personer): akutt lungesvikt (symptomer inkluderer kortpustethet, feber, svakhet og forvirring).

Frekvens “ikke kjent”: Hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), nedsatt syn eller øyesmerter på grunn av høyt trykk (mulige tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt trangvinkelglaukom).

Bivirkninger av hydroklortiazid kan øke med høyere doser.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek **dersom du opplever bivirkninger**. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer CoAprovel**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av CoAprovel

- Virkestoffer er irbesartan og hydroklortiazid. Hver filmdrasjerte tablett CoAprovel 150 mg/12,5 mg inneholder 150 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
- Hjelpesoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, hypromellose, silikondioksid, magnesiumstearat, titandioksid, makrogol 3000, rødt og gult jernoksid, karnaubavoks. Se avsnitt 2 «CoAprovel inneholder laktose»

### Hvordan CoAprovel ser ut og innholdet i pakningen

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter er ferskenfargede, bikonvekse, oval-formede med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2875 trykt på den andre siden.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 30, 56, 84, 90 og 98 filmdrasjerte tabletter. Endose blisterpakninger på 56 x 1 filmdrasjert tablett kan leveres til sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

### Tilvirker

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Frankrike

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours – Frankrike

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**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

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).



**Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**  
**CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter**  
irbesartan/hydroklortiazid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva CoAprovel er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CoAprovel
3. Hvordan du bruker CoAprovel
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CoAprovel
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

## **1. Hva CoAprovel er, og hva det brukes mot**

CoAprovel er en kombinasjon av to virkestoffer, irbesartan og hydroklortiazid.

Irbesartan tilhører en gruppe legemidler som heter angiotensin-II reseptor antagonister. Angiotensin-II produseres i kroppen og binder seg til reseptorer i blodkarene, noe som får blodkarene til å trekke seg sammen. Dette fører til økning i blodtrykket. Irbesartan hindrer bindingen av angiotensin-II til disse reseptorene. Dermed slapper blodkarene av og blodtrykket reduseres.

Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler (tiaziddiuretika) som øker urinutskillelse, og som dermed fører til senkning av blodtrykket.

De to virkestoffene i CoAprovel virker sammen og senker blodtrykket mer enn hva hvert enkelt gjør alene.

**CoAprovel brukes til å behandle høyt blodtrykk** når behandling med irbesartan eller hydroklortiazid alene ikke ga tilstrekkelig blodtrykksenkning.

## **2. Hva du må vite før du bruker CoAprovel**

### **Bruk ikke CoAprovel**

- dersom du er **allergisk** overfor irbesartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **allergisk** overfor hydroklortiazid eller noen andre legemidler avledet fra sulfonamider
- dersom du er **gravid i tredje måned eller mer**. (Det er også best å unngå CoAprovel tidlig i svangerskapet - se ”Graviditet og amming”)
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spør legen dersom du er i tvil)
- hvis du har **vanskeligheter med vannlating**
- hvis legen din fastslår at du har **vedvarende høye kalsiumnivåer eller lave kaliumnivåer i blodet**
- **dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon** og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

**Snakk med lege** før du tar CoAprovel og hvis noe av det følgende gjelder for deg:

- hvis du får **mye oppkast eller diaré**
- hvis du lider av **nyreproblemer**, eller har en **transplantert nyre**
- hvis du lider av **hjerterproblemer**
- hvis du lider av **leverproblemer**
- hvis du lider av **diabetes**
- dersom du får **lave blodsukkernivåer** (symptomene kan være svette, svakhet, sult, svimmelhet, skjelving, hodepine, rødme eller blekhet, nummenhet, rask, bankende hjerterytme), spesielt hvis du blir behandlet for diabetes.
- hvis du lider av **lupus erythematosus** (heter også lupus eller SLE)
- hvis du lider av **primær aldosteronisme** (en tilstand som er relatert til høy produksjon av hormonet aldosteron, som kan forårsake at natrium holdes tilbake i kroppen, og igjen fører til økt blodtrykk).
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
  - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
  - aliskiren
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventete hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du bruker CoAprovel.
- dersom du tidligere har opplevd puste- eller lungeproblemer (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter å ha tatt hydroklortiazid. Oppsøk umiddelbart medisinsk hjelp dersom du opplever alvorlig kortpustethet eller pustebesvær etter å ha tatt CoAprovel.

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke CoAprovel».

Du må fortelle legen din hvis du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). CoAprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes hvis du er mer enn tre måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av graviditeten (se avsnitt om graviditet).

#### **Du bør også informere legen:**

- dersom du står på **saltfattig kost**
- dersom du får **unormal tørste, munntørrehet, generell slapphet, søvnighet, muskelsmerter eller muskelkramper, kvalme, oppkast eller uvanlig hurtig puls**, da disse symptomene kan tyde på for sterk effekt av hydroklortiazid (som CoAprovel inneholder)
- dersom du opplever **økt følsomhet i huden overfor sol**, hvor symptomer på solbrenthet (slik som rød hud, kløe, hevelse, blemmer) oppstår raskere enn normalt
- dersom du **skal ha en operasjon eller bli gitt narkose**
- dersom du har **nedsatt syn eller smerter i ett eller begge øyne** mens du tar CoAprovel. Dette kan være symptomer på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller økt trykk i øyet, og kan oppstå i løpet av timer til én uke etter at du har tatt CoAprovel. Dette kan føre til permanent synstap dersom det ikke behandles. Hvis du tidligere har hatt en penicillin- eller sulfonamidallergi kan du ha en høyere risiko for å utvikle dette. Du skal avbryte behandlingen med CoAprovel og kontakte lege øyeblikkelig.

Hydroklortiazidet, som dette legemidlet inneholder, kan gi positivt utslag i antidopingtester.

#### **Barn og ungdom**

CoAprovel skal ikke gis til barn og ungdom (under 18 år).

#### **Andre legemidler og CoAprovel**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Vanndrivende legemidler som hydroklortiazid, som CoAprovel inneholder, kan påvirke andre legemidler. Preparater som inneholder litium bør ikke tas sammen med CoAprovel uten nøye legek kontroll.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler: hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke CoAprovel» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

#### **Det kan være nødvendig å ta blodprøver dersom du tar:**

- kaliumtilskudd
- salterstatninger som inneholder kalium
- kaliumsparende legemidler eller vanndrivende legemidler
- enkelte avføringsmidler
- midler mot urinsyregikt
- vitamin D-tilskudd
- midler som kontrollerer hjerterytmen
- midler mot diabetes (tabletter, som repaglinid, eller insulin)
- karbamazepin (medisin til behandling av epilepsi).

Det er også viktig å fortelle legen din om du tar andre legemidler for å redusere blodtrykket, steroider, midler mot kreft, smertestillende, giktmidler eller kolestyramin og kolestipolresiner for å redusere blodkolesterol.

#### **Inntak av CoAprovel sammen med mat og drikke**

CoAprovel kan tas med eller uten mat.

På grunn av hydroklortiazid som er i CoAprovel kan du få en økt svimmelhetsfølelse når du står oppreist, og særlig når du reiser deg fra sittende stilling, hvis du drikker alkohol mens du bruker dette legemidlet.

#### **Graviditet, amming og fertilitet**

##### **Graviditet**

Snakk med lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med CoAprovel før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor CoAprovel. CoAprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

##### **Amming**

Snakk med lege dersom du ammer eller skal begynne å amme. CoAprovel er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

##### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke sannsynlig at CoAprovel påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen ganger kan imidlertid svimmelhet eller tretthet forekomme ved behandling av høyt blodtrykk. Dersom du opplever disse, snakk med legen din før du prøver å kjøre bil eller bruke maskiner.

**CoAprovel inneholder laktose.** Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

**CoAprovel inneholder natrium.** Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

### 3. Hvordan du bruker CoAprovel

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### Dosering

Den anbefalte dosen av CoAprovel er en tablett én gang daglig. CoAprovel er vanligvis foreskrevet av legen når tidligere behandling ikke reduserte blodtrykket ditt tilstrekkelig. Legen gir deg veiledning i hvordan du bytter fra tidligere behandling til CoAprovel.

#### Hvordan du tar medisinen

CoAprovel er til **oral bruk**. Tablettene bør svelges sammen med en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta CoAprovel med eller uten mat. Dosen bør tas på samme tid hver dag. Det er viktig at du fortsetter å ta CoAprovel inntil legen bestemmer noe annet.

Maksimal blodtrykkssenkende effekt oppnås 6-8 uker etter behandlingsstart.

#### Dersom du tar for mye av CoAprovel

Kontakt lege umiddelbart dersom du ved en feil har tatt for mange tabletter.

#### Barn skal ikke ta CoAprovel

CoAprovel skal ikke gis til barn under 18 år. Hvis et barn ved et uhell svelger noen tabletter, kontakt lege umiddelbart.

#### Dersom du har glemt å ta CoAprovel

Dersom du glemmer å ta en dose, ta neste dose som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan bli alvorlige og kan kreve behandling.

Det er rapportert sjeldne tilfeller av allergiske hudreaksjoner (utslett, elveblest), samt lokal hevelse i ansiktet, lepper og/eller tungen hos pasienter som tar irbesartan. **Hvis du får noen av symptomene over eller blir tungpustet**, slutt å ta CoAprovel og kontakt legen din umiddelbart.

Bivirkningsfrekvensene i listen nedenfor er definert slik:

Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer

Mindre vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer

Bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier på pasienter som ble behandlet med CoAprovel var:

**Vanlige bivirkninger** (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)

- kvalme/oppkast
- unormal vannlating
- tretthet
- svimmelhet (blant annet når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling)
- blodprøver kan vise økte nivåer av et enzym som er et mål på muskel- og hjertefunksjonen (kreatininkinase) eller økte nivåer av et stoff som er et mål på nyrefunksjonen (urinstoff i blodet, kreatinin).

**Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.**

**Mindre vanlige bivirkninger** (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer)

- diaré

- lavt blodtrykk
- svimmelhet
- hjertebank
- rødme
- hevelser
- problemer med seksuell funksjon
- blodprøver kan vise reduserte nivåer av kalium eller natrium i blodet ditt.

**Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.**

### **Bivirkninger rapportert etter markedsføring av CoAprovel**

Noen bivirkninger er rapportert etter markedsføring av CoAprovel. Bivirkninger der man ikke vet hvor mange som blir påvirket er: hodepine, øresus, hoste, smaksforstyrrelse, fordøyelsessmerter, smerte i ledd og muskler, og forstyrrelser i lever- og nyrefunksjon, økte kaliumnivåer i blodet ditt og allergiske reaksjoner slik som utslett, elveblest, hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen eller svelget. Mindre vanlige tilfeller av gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene) er også rapportert.

Som med andre kombinasjoner av to virkestoffer kan man ikke utelukke bivirkninger fra hver enkelt komponent.

### **Bivirkninger som forbindes med irbesartan alene**

Brystmerter, alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaktisk sjøkk), redusert antall røde blodceller (anemi – symptomer kan være tretthet, hodepine, kortpustethet når du trener, svimmelhet og blekhet), reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen) og lave blodsukkernivåer er rapportert i tillegg til bivirkningene ovenfor.

### **Bivirkninger som forbindes med hydroklortiazid alene**

Manglende appetitt, mageirritasjon, magekramper, forstoppelse, gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene), betennelse i bukspyttkjertelen som merkes som kraftig smerte i øvre del av magen, ofte med kvalme og oppkast, søvnforstyrrelser, depresjon, tåkesyn, manglende hvite blodceller som kan føre til hyppige infeksjoner, feber, reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen), reduksjon i antall røde blodceller (anemi) som merkes som tretthet, hodepine, kortpustethet under trening, svimmelhet og blekt utseende, nyresykdom, lunge problemer inkludert lungebetennelse eller opphopning av væske i lungene, økt følsomhet i huden overfor sol, betennelse i blodårer, en hudsykdom der huden flasser av over hele kroppen, kutan lupus erytematosus som kjennetegnes ved utslett i ansiktet, nakken og hodeskallen, allergiske reaksjoner, svakhet og muskelkramper, raskere puls, redusert blodtrykk etter forandring i kroppsstilling, hevelse av spyttkjertler, økt nivå av blodsukker, sukker i urinen, økning i visse fettstoffer i blodet, høyt nivå av urinsyre i blodet, som kan forårsake urinsyregikt.

**Bivirkninger med frekvens svært sjeldne** (kan påvirke opp til 1 av 10 000 personer): akutt lungesvikt (symptomer inkluderer kortpustethet, feber, svakhet og forvirring).

Frekvens “ikke kjent”: Hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), nedsatt syn eller øyesmerter på grunn av høyt trykk (mulige tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt trangvinkelglaukom).

Bivirkninger av hydroklortiazid kan øke med høyere doser.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek **dersom du opplever bivirkninger**. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer CoAprovel**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av CoAprovel

- Virkestoffer er irbesartan og hydroklortiazid. Hver filmdrasjerte tablett CoAprovel 300 mg/12,5 mg inneholder 300 mg irbesartan og 12,5 mg hydroklortiazid.
- Hjelpesoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, hypromellose, silikondioksid, magnesiumstearat, titandioksid, makrogol 3000, rødt og gult jernoksid, karnaubavoks. Se avsnitt 2 «CoAprovel inneholder laktose»

### Hvordan CoAprovel ser ut og innholdet i pakningen

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter er ferskenfargede, bikonvekse, oval-formede med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2876 trykt på den andre siden.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg filmdrasjerte tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 30, 56, 84, 90 og 98 filmdrasjerte tabletter. Endose blisterpakninger på 56 x 1 filmdrasjert tablett kan leveres til sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

### Tilvirker

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Frankrike

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours – Frankrike

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**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

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).



**Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**  
**CoAprovel 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter**  
irbesartan/hydroklortiazid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva CoAprovel er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CoAprovel
3. Hvordan du bruker CoAprovel
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CoAprovel
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

## **1. Hva CoAprovel er, og hva det brukes mot**

CoAprovel er en kombinasjon av to virkestoffer, irbesartan og hydroklortiazid.

Irbesartan tilhører en gruppe legemidler som heter angiotensin-II reseptor antagonister. Angiotensin-II produseres i kroppen og binder seg til reseptorer i blodkarene, noe som får blodkarene til å trekke seg sammen. Dette fører til økning i blodtrykket. Irbesartan hindrer bindingen av angiotensin-II til disse reseptorene. Dermed slapper blodkarene av og blodtrykket reduseres.

Hydroklortiazid tilhører en gruppe legemidler (tiaziddiuretika) som øker urinutskillelse, og som dermed fører til senkning av blodtrykket.

De to virkestoffene i CoAprovel virker sammen og senker blodtrykket mer enn hva hvert enkelt gjør alene.

**CoAprovel brukes til å behandle høyt blodtrykk** når behandling med irbesartan eller hydroklortiazid alene ikke ga tilstrekkelig blodtrykksenkning.

## **2. Hva du må vite før du bruker CoAprovel**

### **Bruk ikke CoAprovel**

- dersom du er **allergisk** overfor irbesartan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **allergisk** overfor hydroklortiazid eller noen andre legemidler avledet fra sulfonamider
- dersom du er **gravid i tredje måned eller mer**. (Det er også best å unngå CoAprovel tidlig i svangerskapet - se "Graviditet og amming")
- hvis du har **alvorlige lever- eller nyreproblemer** (spør legen dersom du er i tvil)
- hvis du har **vanskeligheter med vannlating**
- hvis legen din fastslår at du har **vedvarende høye kalsiumnivåer eller lave kaliumnivåer i blodet**
- **dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon** og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

**Snakk med lege** før du tar CoAprovel og hvis noe av det følgende gjelder for deg:

- hvis du får **mye oppkast eller diaré**
- hvis du lider av **nyreproblemer**, eller har en **transplantert nyre**

- hvis du lider av **hjerteproblemer**
- hvis du lider av **leverproblemer**
- hvis du lider av **diabetes**
- dersom du får **lave blodsukkernivåer** (symptomene kan være svette, svakhet, sult, svimmelhet, skjelving, hodepine, rødme eller blekhet, nummenhet, rask, bankende hjerterytm), spesielt hvis du blir behandlet for diabetes.
- hvis du lider av **lupus erythematosus** (heter også lupus eller SLE)
- hvis du lider av **primær aldosteronisme** (en tilstand som er relatert til høy produksjon av hormonet aldosteron, som kan forårsake at natrium holdes tilbake i kroppen, og igjen fører til økt blodtrykk).
- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
  - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
  - aliskiren
- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventete hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du bruker CoAprovel.
- dersom du tidligere har opplevd puste- eller lungeproblemer (inkludert betennelse eller væske i lungene) etter å ha tatt hydroklortiazid. Oppsøk umiddelbart medisinsk hjelp dersom du opplever alvorlig kortpustethet eller pustebesvær etter å ha tatt CoAprovel.

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke CoAprovel».

Du må fortelle legen din hvis du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). CoAprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes hvis du er mer enn tre måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av graviditeten (se avsnitt om graviditet).

Du bør også informere legen:

- dersom du står på **saltfattig kost**
- dersom du får unormal tørste, munntørrehet, generell slapphet, søvnighet, muskelsmerter eller muskelkramper, kvalme, oppkast eller uvanlig hurtig puls, da disse symptomene kan tyde på for sterk effekt av hydroklortiazid (som CoAprovel inneholder)
- dersom du opplever **økt følsomhet i huden overfor sol**, hvor symptomer på solbrenthet (slik som rød hud, kløe, hevelse, blemmer) oppstår raskere enn normalt
- dersom du **skal ha en operasjon** eller **bli gitt narkose**
- dersom du har **nedsatt syn eller smerter i ett eller begge øyne** mens du tar CoAprovel. Dette kan være symptomer på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller økt trykk i øyet, og kan oppstå i løpet av timer til én uke etter at du har tatt CoAprovel. Dette kan føre til permanent synstap dersom det ikke behandles. Hvis du tidligere har hatt en penicillin- eller sulfonamidallergi kan du ha en høyere risiko for å utvikle dette. Du skal avbryte behandlingen med CoAprovel og kontakte lege øyeblikkelig.

Hydroklortiazidet, som dette legemidlet inneholder, kan gi positivt utslag i antidopingtester.

### Barn og ungdom

CoAprovel skal ikke gis til barn og ungdom (under 18 år).

### Andre legemidler og CoAprovel

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Vanndrivende legemidler som hydroklortiazid, som CoAprovel inneholder, kan påvirke andre legemidler. Preparater som inneholder litium bør ikke tas sammen med CoAprovel uten nøye legek kontroll.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler: hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke CoAprovel» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

#### **Det kan være nødvendig å ta blodprøver dersom du tar:**

- kaliumtilskudd
- salterstatninger som inneholder kalium
- kaliumsparende legemidler eller vanndrivende legemidler
- enkelte avføringsmidler
- midler mot urinsyregikt
- vitamin D-tilskudd
- midler som kontrollerer hjerterytmen
- midler mot diabetes (tabletter, som repaglinid, eller insulin)
- karbamazepin (medisin til behandling av epilepsi).

Det er også viktig å fortelle legen din om du tar andre legemidler for å redusere blodtrykket, steroider, midler mot kreft, smertestillende, giktmidler eller kolestyramin og kolestipolresiner for å redusere blodkolesterol.

#### **Inntak av CoAprovel sammen med mat og drikke**

CoAprovel kan tas med eller uten mat.

På grunn av hydroklortiazid som er i CoAprovel kan du få en økt svimmelhetsfølelse når du står oppreist, og særlig når du reiser deg fra sittende stilling, hvis du drikker alkohol mens du bruker dette legemidlet.

#### **Graviditet, amming og fertilitet**

##### **Graviditet**

Snakk med lege dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Din lege vil vanligvis råde deg til å slutte med CoAprovel før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor CoAprovel. CoAprovel er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må ikke benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

##### **Amming**

Snakk med lege dersom du ammer eller skal begynne å amme. CoAprovel er ikke anbefalt for mødre som ammer, og din lege vil kanskje velge en annen behandling for deg, dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

##### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke sannsynlig at CoAprovel påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen ganger kan imidlertid svimmelhet eller tretthet forekomme ved behandling av høyt blodtrykk. Dersom du opplever disse, snakk med legen din før du prøver å kjøre bil eller bruke maskiner.

**CoAprovel inneholder laktose.** Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

**CoAprovel inneholder natrium.** Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

### 3. Hvordan du bruker CoAprovel

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### Dosering

Den anbefalte dosen av CoAprovel er en tablett én gang daglig. CoAprovel er vanligvis foreskrevet av legen når tidligere behandling ikke reduserte blodtrykket ditt tilstrekkelig. Legen gir deg veiledning i hvordan du bytter fra tidligere behandling til CoAprovel.

#### Hvordan du tar medisinen

CoAprovel er til **oral bruk**. Tablettene bør svelges sammen med en tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta CoAprovel med eller uten mat. Dosen bør tas på samme tid hver dag. Det er viktig at du fortsetter å ta CoAprovel inntil legen bestemmer noe annet.

Maksimal blodtrykkssenkende effekt oppnås 6-8 uker etter behandlingsstart.

#### Dersom du tar for mye av CoAprovel

Kontakt lege umiddelbart dersom du ved en feil har tatt for mange tabletter.

#### Barn skal ikke ta CoAprovel

CoAprovel skal ikke gis til barn under 18 år. Hvis et barn ved et uhell svelger noen tabletter, kontakt lege umiddelbart.

#### Dersom du har glemt å ta CoAprovel

Dersom du glemmer å ta en dose, ta neste dose som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene kan bli alvorlige og kan kreve behandling.

Det er rapportert sjeldne tilfeller av allergiske hudreaksjoner (utslett, elveblest), samt lokal hevelse i ansiktet, lepper og/eller tungen hos pasienter som tar irbesartan. **Hvis du får noen av symptomene over eller blir tungpustet**, slutt å ta CoAprovel og kontakt legen din umiddelbart.

Bivirkningsfrekvensene i listen nedenfor er definert slik:

Vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer

Mindre vanlige: kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer

Bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier på pasienter som ble behandlet med CoAprovel var:

**Vanlige bivirkninger** (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer)

- kvalme/oppkast
- unormal vannlating
- tretthet
- svimmelhet (blant annet når man reiser seg fra liggende eller sittende stilling)
- blodprøver kan vise økte nivåer av et enzym som er et mål på muskel- og hjertefunksjonen (kreatininkinase) eller økte nivåer av et stoff som er et mål på nyrefunksjonen (urinstoff i blodet, kreatinin).

**Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.**

**Mindre vanlige bivirkninger** (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer)

- diaré

- lavt blodtrykk
- svimmelhet
- hjertebank
- rødme
- hevelser
- problemer med seksuell funksjon
- blodprøver kan vise reduserte nivåer av kalium eller natrium i blodet ditt.

**Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.**

### **Bivirkninger rapportert etter markedsføring av CoAprovel**

Noen bivirkninger er rapportert etter markedsføring av CoAprovel. Bivirkninger der man ikke vet hvor mange som blir påvirket er: hodepine, øresus, hoste, smaksforstyrrelse, fordøyelsessmerter, smerte i ledd og muskler, og forstyrrelser i lever- og nyrefunksjon, økte kaliumnivåer i blodet ditt og allergiske reaksjoner slik som utslett, elveblest, hevelse i ansiktet, leppene, munnen, tungen eller svelget. Mindre vanlige tilfeller av gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene) er også rapportert.

Som med andre kombinasjoner av to virkestoffer kan man ikke utelukke bivirkninger fra hver enkelt komponent.

### **Bivirkninger som forbindes med irbesartan alene**

Brystmerter, alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaktisk sjokk), redusert antall røde blodceller (anemi – symptomer kan være tretthet, hodepine, kortpustethet når du trener, svimmelhet og blekhet), reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen) og lave blodsukkernivåer er rapportert i tillegg til bivirkningene ovenfor.

### **Bivirkninger som forbindes med hydroklortiazid alene**

Manglende appetitt, mageirritasjon, magekramper, forstoppelse, gulsott (gulfarging av huden og/eller det hvite i øynene), betennelse i bukspyttkjertelen som merkes som kraftig smerte i øvre del av magen, ofte med kvalme og oppkast, søvnforstyrrelser, depresjon, tåkesyn, manglende hvite blodceller som kan føre til hyppige infeksjoner, feber, reduksjon i antall blodplater (blodcelle som er nødvendig for blodkoaguleringen), reduksjon i antall røde blodceller (anemi) som merkes som tretthet, hodepine, kortpustethet under trening, svimmelhet og blekt utseende, nyresykdom, lunge problemer inkludert lungebetennelse eller opphopning av væske i lungene, økt følsomhet i huden overfor sol, betennelse i blodårer, en hudsykdom der huden flasser av over hele kroppen, kutan lupus erytematosus som kjennetegnes ved utslett i ansiktet, nakken og hodeskallen, allergiske reaksjoner, svakhet og muskelkramper, raskere puls, redusert blodtrykk etter forandring i kroppsstilling, hevelse av spyttkjertler, økt nivå av blodsukker, sukker i urinen, økning i visse fettstoffer i blodet, høyt nivå av urinsyre i blodet, som kan forårsake urinsyregikt.

**Bivirkninger med frekvens svært sjeldne** (kan påvirke opp til 1 av 10 000 personer): akutt lungesvikt (symptomer inkluderer kortpustethet, feber, svakhet og forvirring).

Frekvens “ikke kjent”: Hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft), nedsatt syn eller øyesmerter på grunn av høyt trykk (mulige tegn på væskeansamling i årehinnen (koroidal effusjon) eller akutt trangvinkelglaukom).

Bivirkninger av hydroklortiazid kan øke med høyere doser.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek **dersom du opplever bivirkninger**. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer CoAprovel**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av CoAprovel

- Virkestoffer er irbesartan og hydroklortiazid. Hver filmdrasjerte tablett CoAprovel 300 mg/25 mg inneholder 300 mg irbesartan og 25 mg hydroklortiazid.
- Hjelpesoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, hypromellose, silikondioksid, magnesiumstearat, titandioksid, makrogol 3350, rødt, gul og svart jernoksid, pregelatinisert stivelse, karnaubavoks. Se avsnitt 2 «CoAprovel inneholder laktose»

### Hvordan CoAprovel ser ut og innholdet i pakningen

CoAprovel 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter er rosa, bikonvekse, oval-formede med et hjerte trykt på den ene siden og tallet 2788 trykt på den andre siden.

CoAprovel 300 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter leveres i blisterpakninger på 14, 28, 30, 56, 84, 90 og 98 filmdrasjerte tabletter. Endose blisterpakninger på 56 x 1 filmdrasjert tablett kan leveres til sykehus.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankrike

### Tilvirker

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
1, rue de la Vierge  
Ambarès & Lagrave  
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Frankrike

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36 Avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours - Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

### България

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

### Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**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

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**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

**Sverige**  
Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).