

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletki.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda tabletki zawiera 26,65 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

barwy brzoskwiowej, obustronnie wypukła, owalna, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2775 po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Ten złożony produkt, o ustalonej dawce wskazany jest u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane przez irbesartan lub hydrochlorotiazyn stosowane w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

CoAprovel może być stosowany jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku.

Może być zalecane dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. irbesartanu lub hydrochlorotiazynu).

Kiedy należy rozważyć klinicznie uzasadnione, przejście z monoterapii na stosowanie produktu złożonego o ustalonej dawce:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane przez stosowany w monoterapii hydrochlorotiazyn lub irbesartan w dawce 150 mg;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan w dawce 300 mg lub produkt CoAprovel 150 mg/12,5 mg;
- CoAprovel 300 mg/25 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Nie zaleca się stosowania większych dawek niż 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazynu jeden raz na dobę.

W razie potrzeby, CoAprovel może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, CoAprovel nie jest zalecany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). W tej populacji pacjentów zalecane jest stosowanie diuretyków pętlowych zamiast tiazydowych leków moczopędnych. Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

CoAprovel nie jest wskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu CoAprovel (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu CoAprovel u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu CoAprovel u dzieci i młodzieży, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne substancje, pochodne sulfonamidów (hydrochlorotiazyd należy do pochodnych sulfonamidów).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, żółciowa marskość wątroby i cholestaza.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego CoAprovel z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie tętnicze - Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową: stosowanie produktu CoAprovel rzadko było związane z objawowym niedociśnieniem tętniczym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nie obciążonych innymi czynnikami ryzyka wystąpienia niedociśnienia. Objawowe niedociśnienie tętnicze może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i(lub) niedoborem sodu, spowodowanymi intensywnym leczeniem moczopędnym, ograniczeniem podaży soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Takie stany powinny zostać wyrównane przed rozpoczęciem leczenia produktem CoAprovel.

Zwężenie tętnicy nerkowej - Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II. Chociaż nie udokumentowano podobnego

działania produktu CoAprovel, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania produktu CoAprovel u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia: potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. Brak doświadczeń w stosowaniu produktu CoAprovel u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu CoAprovel u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Azotemia związana ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych może wystąpić u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min, nie jest wymagane dostosowanie dawkowania. Jednakże, u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) należy ostrożnie stosować ten złożony produkt o ustalonej dawce.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS*): istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi*), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers, ARB*) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą spowodować wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem produktu CoAprovel u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory: podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego, nie zaleca się stosowania produktu CoAprovel.

Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy: leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy. Irbesartan może wywoływać hipoglikemię, szczególnie u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów leczonych insuliną lub lekami przeciwcukrzycowymi należy rozważyć odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi; może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych, kiedy wskazane jest ich podawanie (patrz punkt 4.5).

Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w preparacie CoAprovel, zgłaszano, że te działania były minimalne lub nie występowały. U niektórych pacjentów w czasie leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może wystąpić hiperurykemia lub napad dny moczanowej.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej: jak u każdego pacjenta leczonego lekami moczopędnymi, należy we właściwych odstępach czasu oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy krwi.

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna). Objawy ostrzegawcze zaburzeń wodno-elektrolitowych to suchość w jamie ustnej, wzmożone pragnienie, osłabienie, śpiączka, senność, niepokój ruchowy, bóle lub skurcze mięśni, osłabienie siły mięśniowej, niedociśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty.

Chociaż hipokaliemia może wystąpić podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, to leczenie skojarzone z irbesartanem może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną lekami moczopędnymi. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów ze wzmożoną diurezą, u pacjentów przyjmujących doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów i u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami lub ACTH. Z drugiej strony, irbesartan, składnik produktu CoAprovel, może powodować hiperkaliemię, zwłaszcza w przypadku, gdy występuje zaburzenie czynności nerek i(lub) niewydolność serca i cukrzyca. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów z grupy ryzyka. Należy ostrożnie stosować z produktem CoAprovel leki moczopędne oszczędzające potas, produkty uzupełniające potas oraz substytuty soli kuchennej zawierające potas (patrz punkt 4.5).

Nie ma dowodów na to, że irbesartan mógłby zmniejszać lub zapobiegać występowaniu hiponatremii indukowanej lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest na ogół niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przemijające i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi, podczas gdy nie występują zaburzenia gospodarki wapniowej. Znaczna hiperkalcemia może być dowodem utajonej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzeniem badań czynności przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydowych leków moczopędnych.

Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne powodują zwiększenie wydalania magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezмии.

Lit: nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu CoAprovel (patrz punkt 4.5).

Testy antydopingowe: hydrochlorotiazyd obecny w tym produkcie leczniczym może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

Uwagi ogólne: u pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ, związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca, może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii lub astmy oskrzelowej w wywiadzie, ale wystąpienie tych reakcji jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z tymi schorzeniami w wywiadzie.

Donoszono o zaostrzeniu lub uaktywnieniu się tocznia rumieniowatego podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych.

Obserwowano przypadki nadwrażliwości na światło po podaniu tiazydowych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). Jeśli nadwrażliwość na światło wystąpi w czasie leczenia, zaleca się zaprzestanie leczenia. W przypadku konieczności ponownego podania leków moczopędnych, zaleca się ochronę powierzchni ciała narażonych na słońce lub sztuczne promieniowanie UVA.

Ciąża: nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Wysiłek naczyniówkowy, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra zamykającego się kąta: produkty lecznicze zawierające sulfonamidy lub pochodne sulfonamidów mogą powodować reakcje idiosynkratyczne, objawiające się wysiękiem naczyniówkowym z ograniczeniem pola widzenia, tymczasową krótkowzrocznością oraz ostrą jaskrą zamykającego się kąta. Chociaż hydrochlorotiazyd jest sulfonamidem, do tej pory zaobserwowano jedynie odosobnione przypadki ostrej jaskry zamykającego się kąta dla hydrochlorotiazidu. Objawy obejmują ostry początek zmniejszenia ostrości wzroku lub ból oka, i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamykającego się kąta może prowadzić do całkowitej utraty wzroku. W pierwszym etapie leczenia należy najszybciej jak to tylko możliwe zaprzestać stosowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje zaburzone, należy rozważyć niezwłoczne podanie leków lub leczenie chirurgiczne. Występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicylinę mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamykającego się kąta (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze:

Tabletka produktu leczniczego CoAprovel 150 mg/12,5 mg zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Tabletka produktu leczniczego CoAprovel 150 mg/12,5 mg zawiera sól. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazidu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazidu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić CoAprovel i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazidu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazidu wystąpił ARDS.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe: przeciwnadciśnieniowe działanie produktu CoAprovel może być nasilone przez jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych. Irbesartan i hydrochlorotiazyd (w dawkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazydu) były bezpiecznie stosowane z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w tym z antagonistami kanału wapniowego i beta-adrenolitykami. Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych w przypadku rozpoczęcia terapii irbesartanem z lub bez tiazydowych leków moczopędnych, może powodować zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowych i ryzyko wystąpienia niedociśnienia, jeżeli zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa nie zostanie przedtem wyrównana (patrz punkt 4.4).

Preparaty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE: dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Lit: donoszono o występowaniu przemijającego zwiększenia stężenia litu w surowicy i jego toksyczności, podczas jednoczesnego podawaniu litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Dotychczas bardzo rzadko donoszono o podobnym działaniu w przypadku stosowania irbesartanu. Ponadto, tiazydowe leki moczopędne powodują zmniejszenie klirensu nerkowego litu i dlatego podczas leczenia produktem CoAprovel może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego, jednoczesne stosowanie litu i produktu CoAprovel nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu: działanie hydrochlorotiazydu powodujące utratę potasu jest zmniejszane przez oszczędzające potas działanie irbesartanu. Jednakże, to działanie hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy, mogłoby być nasilone przez inne produkty lecznicze powodujące utratę potasu i hipokaliemię (np. inne leki moczopędne nasilające wydalanie potasu z moczem, środki przeczyszczające, amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G sodową). Z drugiej strony, z doświadczeń ze stosowaniem innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie produktów leczniczych moczopędnych oszczędzających potas, produktów uzupełniających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy (np. sól sodowa heparyny), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów zagrożonych utratą potasu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi: zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi w przypadku, gdy CoAprovel jest podawany z produktami leczniczymi, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartmyczne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. To połączenie powinno być stosowane z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć

monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnej terapii oraz okresowo w późniejszym czasie.

Repaglinid: irbesartan ma potencjał do hamowania OATP1B1 (ang. *organic anion transporting polypeptide B1*). W badaniu klinicznym odnotowano, że irbesartan, podawany 1 godzinę przed repaglinidem zwiększał C_{max} i AUC repaglinidu (substratu OATP1B1) odpowiednio 1,8-krotnie i 1,3-krotnie. W innym badaniu nie odnotowano żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych, gdy oba leki były podawane jednocześnie. Dlatego może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, takich jak repaglinid (patrz punkt 4.4).

Informacje dodatkowe na temat interakcji irbesartanu: w badaniach klinicznych hydrochlorotiazyd nie wpływa na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamienych farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji po jednoczesnym stosowaniu irbesartanu i warfaryny, produktu leczniczego metabolizowanego przez CYP2C9. Nie badano wpływu induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, na farmakokinetykę irbesartanu. Farmakokinetyka digoksyny nie zmieniła się po podaniu irbesartanu.

Informacje dodatkowe dotyczące interakcji hydrochlorotiazydu: podczas jednoczesnego podawania następujące produkty lecznicze mogą powodować interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi:

Alkohol: może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej;

Produkty lecznicze przeciwcukrzycowe (produkty lecznicze doustne i insulina): może być wymagane dostosowanie dawki produktów leczniczych przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4);

Żywiec Kolestyramina i Kolestypol: wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone w obecności żywiec jonowymiennych. CoAprovel należy zażywać co najmniej jedną godzinę przed lub cztery godziny po zażyciu tych leków.

Kortykosteroidy, ACTH: może wystąpić nasilenie utraty elektrolitów, zwłaszcza hipokaliemia;

Glikozydy naparstnicy: spowodowana tiazydowymi lekami moczopędnymi hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja wystąpieniu zaburzeń rytmu serca, indukowanych przez naparstnicę (patrz punkt 4.4);

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: u niektórych pacjentów, podawanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego może zmniejszać moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe działanie tiazydowych leków moczopędnych;

Aminy presyjne (np. noradrenalina): skuteczność amin presyjnych może być zmniejszona, ale nie w stopniu wykluczającym ich stosowanie;

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna): hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe;

Produkty lecznicze przeciwdnawe: ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, może zaistnieć konieczność dostosowania dawek produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dny moczanowej. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol;

Sole wapnia: tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy krwi z powodu zmniejszenia jego wydalania. W przypadku konieczności przepisania pacjentowi produktów uzupełniających wapń lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi i odpowiednio dostosować dawkowanie wapnia;

Karbamazepina: jednoczesne stosowanie karbamazepiny oraz hydrochlorotiazydu niesie za sobą ryzyko wystąpienia objawowej hiponatremii. Podczas takiej terapii należy kontrolować stężenie elektrolitów. W miarę możliwości należy zastosować inną grupę leków moczopędnych;

Inne interakcje: tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu. Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, beperyden) mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych poprzez zmniejszenie perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienie opróżniania żołądka. Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych podawaniem amantadyny. Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać nerkowe wydalanie produktów leczniczych cytotoksycznych (np. cyklofosamid, metotreksat) i nasilać ich hamujące działanie na szpik kostny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs)

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonisty receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w okresie ciąży jest ograniczone, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może pogarszać przepływ płodowo - łożyskowy oraz może wywoływać u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego czy stanu przedzrzucawkowego z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i łożyskowej hypoperfuzji, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w nadciśnieniu pierwotnym u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, gdzie nie jest możliwe zastosowanie innego leczenia.

Ponieważ CoAprovel zawiera hydrochlorotiazyd, nie zaleca się jego stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Zmiana na odpowiednie, alternatywne leczenie powinna być przeprowadzona przed planowaną ciążą.

Karmienie piersią

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs)

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu CoAprovel w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Nie wiadomo, czy irbesartan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie irbesartanu lub jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka matki w małych ilościach. Tiazidy w dużych dawkach powodując nasiloną diurezę mogą hamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu CoAprovel w trakcie karmienia piersią. Jeśli CoAprovel jest stosowany podczas karmienia piersią, dawka powinna być możliwie najmniejsza.

Płodność

Irbesartan nie miał wpływu na płodność leczonych szczurów oraz ich potomstwa do wielkości dawek wywołujących pierwsze objawy toksyczności u rodzica (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby CoAprovel wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy wziąć pod uwagę, że czasami podczas leczenia nadciśnienia tętniczego mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie znużenia.

4.8 Działania niepożądane

Skojarzenie irbesartan/hydrochlorotiazyd

Spośród 898 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących różne dawki irbesartanu/hydrochlorotiazyd (zakres: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) w badaniach kontrolowanych placebo, u 29,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (5,6%), zmęczenie (4,9%), nudności/wymioty (1,8%) i zaburzenia w oddawaniu moczu (1,4%). Oprócz tego w badaniach często obserwowano zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) (2,3%), aktywności kinazy kreatynowej (1,7%) i stężenia kreatyniny (1,1%).

W tabeli 1. zebrano zdarzenia niepożądane zgłoszone spontanicznie oraz obserwowane w badaniach kontrolowanych placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji:

bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej

częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz zebrane z raportów spontanicznych

<i>Badania diagnostyczne:</i>	Często:	zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN), kreatyniny i aktywności kinazy kreatynowej
	Niezbyt często:	zmniejszenie stężenia potasu i sodu w surowicy
<i>Zaburzenia serca:</i>	Niezbyt często:	omdlenia, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, obrzęki
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	Często:	zawroty głowy
	Niezbyt często:	ortostatyczne zawroty głowy
	Nieznana:	bóle głowy
<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>	Nieznana:	szumy uszne
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Nieznana:	Kaszel
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	Często:	nudności/wymioty
	Niezbyt często:	Biegunka
	Nieznana:	dyspepsja, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	Często:	zaburzenia w oddawaniu moczu
	Nieznana:	zaburzenie czynności nerek, w tym pojedyncze przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	Niezbyt często:	obrzęki kończyn
	Nieznana:	bóle stawowe, bóle mięśniowe
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	Nieznana:	Hiperkaliemia
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	Niezbyt często:	nagłe zaczerwienienie twarzy
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Często:	Znużenie
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	Nieznana:	reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	Niezbyt często:	Żółtaczka
	Nieznana:	zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>	Niezbyt często:	zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido

Informacje dodatkowe dotyczące poszczególnych składników produktu: oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej, które dotyczą produktu złożonego, inne działania niepożądane, poprzednio zgłaszane dla każdego ze składników osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu CoAprovel. W tabelach 2. i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu CoAprovel.

Tabela 2: Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego **irbesartanu**

<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Niezbyt często:	bóle w klatce piersiowej
---	-----------------	--------------------------

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Nieznana:	niedokrwistość, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nieznana:	reakcja anafilaktyczna, w tym wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Nieznana:	hipoglikemia
Table 3: Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego hydrochlorotiazydu		
<i>Badania diagnostyczne:</i>	Nieznana:	zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hipokaliemia i hiponatremia, patrz patrz 4.4), hiperurykemia, glikozuria, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi.
<i>Zaburzenia serca:</i>	Nieznana:	zaburzenia rytmu serca
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	Nieznana:	niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	Nieznana:	Zawroty głowy, parestezje, uczucie pustki w głowie, niepokój
<i>Zaburzenia oka:</i>	Nieznana:	przemijające niewyraźne widzenie, widzenie w żółtych barwach, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra zamykającego się kąta, wysięk naczyniówkowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Bardzo rzadko: Nieznana:	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4) zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	Nieznana:	zapalenie trzustki, jadłowstręt, biegunka, zaparcie, podrażnienie żołądka, zapalenia ślinianki, utrata apetytu
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	Nieznana:	śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	Nieznana:	reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroliza naskórka, zapalenie naczyń martwicze (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry), reakcje typu skórno-tocznia rumieniowatego, uczynnienie skórno-tocznia rumieniowatego, reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki:</i>	Nieznana:	osłabienie mięśniowe, skurcze mięśni
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	Nieznana:	niedociśnienie tętnicze związane ze zmianą pozycji ciała
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Nieznana:	gorączka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	Nieznana:	żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką zastoinową)
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	Nieznana:	depresja, zaburzenia snu
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	Nieznana:	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Działania niepożądane hydrochlorotiazydu zależne od dawki (szczególnie zaburzenia elektrolitowe) mogą nasilać się ze wzrostem dawki hydrochlorotiazydu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu CoAprovel. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy zastosować ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu jaki upłynął od zażycia produktu oraz nasilenia objawów. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i(lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania może być korzystne podanie węgla aktywowanego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy pacjenta ułożyć w pozycji leżącej i szybko podać elektrolity oraz płyny uzupełniające objętość wewnątrznaczyniową.

Należy spodziewać się, że najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania irbesartanu jest niedociśnienie tętnicze i tachykardia, może także wystąpić bradykardia.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu jest związane z utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnieniem, spowodowanym nadmierną diurezą. Najczęstszymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i(lub) nasilać zaburzenia rytmu serca, związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naporstnicy lub niektórych produktów leczniczych przeciwarytmicznych.

Irbesartan nie jest usuwany z organizmu przez hemodializę. Nie ustalono, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd jest usuwany z organizmu przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, preparaty złożone
Kod ATC: C09DA04.

Mechanizm działania

CoAprovel jest produktem złożonym, zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, irbesartan i tiazydowy lek moczopędny, hydrochlorotiazyd. Skojarzenie tych składników wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze krwi w większym stopniu, niż każdy z tych składników oddzielnie.

Irbesartan jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym, selektywnym antagonistą receptorów angiotensyny II (podtyp AT1). Uważa się, że irbesartan poprzez receptor AT1 blokuje wszystkie działania angiotensyny II, niezależnie od źródła lub drogi syntezy angiotensyny II. Selektywny antagonizm wobec receptorów angiotensyny II (AT1) powoduje zwiększenie stężenia w osoczu reniny i angiotensyny II oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu. U pacjentów, bez czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki elektrolitowej, irbesartan, w dawkach terapeutycznych, nie wpływa znacząco na stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 4.5). Irbesartan nie hamuje

działania ACE (kininaza II), enzymu, który wytwarza angiotensynę II, a także rozkłada bradykininę do nieczynnych metabolitów. Irbesartan nie wymaga aktywacji metabolicznej do swojej aktywności.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydowych leków moczopędnych nie jest do końca poznany. Tiazydowe leki moczopędne wpływają na mechanizm reabsorpcji elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków, w mniej więcej równych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazydu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reninowej osocza, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i dwuwęglanów z moczem i zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przypuszczalnie, poprzez blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, podawany jednocześnie irbesartan, wykazuje tendencje do zmniejszenia utraty potasu związanej z tymi lekami moczopędnymi. Po podaniu hydrochlorotiazydu, nasilona diureza występuje po 2 godzinach, a maksymalne działanie występuje po około 4 godzinach, podczas gdy działanie utrzymuje się przez około 6-12 godzin.

Skojarzenie hydrochlorotiazydu i irbesartanu powoduje addytywne, zależne od dawki, w przedziale dawek terapeutycznych obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Dodanie 12,5 mg hydrochlorotiazydu do 300 mg irbesartanu, jeden raz na dobę u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan stosowany w monoterapii w dawce 300 mg, powodowało dalsze, skorygowane względem placebo, zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi o 6,1 mmHg (24 godziny po podaniu). Skojarzenie 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu powodowało całkowite, po odjęciu wartości placebo, redukcje ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 13,6/11,5 mm Hg.

Ograniczone dane kliniczne (7 z grupy 22 badanych pacjentów) wskazują, że pacjenci, u których nie udało się uzyskać kontroli ciśnienia przy zastosowaniu dawki 300 mg/12,5 mg, mogą odpowiadać na leczenie po zastosowaniu dawki 300 mg/25 mg. W tej grupie pacjentów efekt obniżający ciśnienie był obserwowany zarówno dla ciśnienia skurczowego (ang. *systolic blood pressure* - SBP), jak i rozkurczowego (ang. *diastolic blood pressure* - DBP) (odpowiednio 13,3 and 8,3 mm Hg).

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu powodowała obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego krwi, po odjęciu efektu placebo, średnio o 12,9/6,9 mmHg (24 godziny po podaniu). Maksymalne działanie występowało po 3-6 godzinach. Podczas ambulatoryjnego kontrolowania ciśnienia tętniczego krwi, podawanie w skojarzeniu 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu, jeden raz na dobę, powodowało konsekwentne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, utrzymujące się ponad 24 godziny ze średnim 24-godzinnym, po odjęciu efektu placebo, obniżeniem ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 15,8/10,0 mmHg. Podczas ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi efekty działania produktu CoAprovel 150 mg/12,5 mg na ciśnienie tętnicze, określone w końcu przedziału dawkowania i wyrażone w procentach maksymalnego obniżenia ciśnienia w tym przedziale wyniosły 100%. Efekty te oceniane w ten sam sposób, ale podczas przeprowadzania pomiarów ciśnienia w czasie wizyt w poradni, za pomocą aparatu z mankietem, wynosiły w przypadku produktu CoAprovel 150 mg/12,5 mg 68%, a w przypadku CoAprovel 300 mg/12,5 mg - 76%. W przypadku tych efektów określanych po 24 godzinach, nie obserwowano nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego na szczycie działania tych produktów, które podawane w odstępach 24-godzinnych zapewniały w tym przedziale dawkowania powtarzalne, bezpieczne i skuteczne obniżenie ciśnienia krwi.

U pacjentów, niedostatecznie kontrolowanych przez hydrochlorotiazyd stosowany w monoterapii, w dawce 25 mg, dodanie irbesartanu powodowało obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego, po uwzględnieniu efektu placebo średnio o 11,1/7,2 mmHg.

Działanie obniżające ciśnienie krwi irbesartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem jest widoczne po pierwszej dawce i jest wyraźne w ciągu 1-2 tygodni, z maksymalną skutecznością występującą po 6-8 tygodniach. W długoterminowych uzupełniających badaniach, skuteczność irbesartanu/hydrochlorotiazydu utrzymywała się przez ponad jeden rok. Chociaż, nie wykonano specyficznych badań dotyczących produktu CoAprovel, to nie obserwowano nadciśnienia z odbicia w przypadku irbesartanu ani hydrochlorotiazydu.

Nie badano wpływu skojarzenia irbesartanu z hydrochlorotiazylem na zachorowalność i umieralność. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko zachorowalności i umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie produktem CoAprovel w zależności od wieku i płci. Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci rasy czarnej z nadciśnieniem zdecydowanie słabiej odpowiadają na monoterapię irbesartanem. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazylem w małej dawce (np. 12,5 mg na dobę), odpowiedź na leczenie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej jest zbliżona do obserwowanej, u pacjentów rasy innej niż czarna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu CoAprovel w leczeniu początkowym ciężkiego nadciśnienia (definiowanego jako rozkurczowe ciśnienie tętnicze mierzone w pozycji siedzącej ≥ 110 mmHg (ang. *seated diastolic blood pressure* – SeDBP) oceniono w wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z aktywną kontrolą, 8-tygodniowym badaniu w grupach równoległych. 697 pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej irbesartan/hydrochlorotiazyl w dawce 150 mg/12,5 mg lub do grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg. Po tygodniu podawania (zanim oceniono odpowiedź na mniejszą dawkę), pacjenci zaczęli otrzymywać odpowiednio irbesartan/hydrochlorotiazyl w dawce 300 mg/25 mg albo irbesartan w dawce 300 mg.

58% pacjentów stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów wynosił 52,5 roku, 13% pacjentów miało ≥ 65 roku życia, a 2% było ≥ 75 roku życia. Dwanaście procent (12%) pacjentów miało cukrzycę, 34% hiperlipidemię, a najczęściej występującą chorobą sercowo-naczyniową była stabilna dławica piersiowa (3,5% pacjentów).

Głównym celem badania było określenie odsetka pacjentów u których SeDBP w 5. tygodniu leczenia było pod kontrolą (SeDBP < 90 mmHg). SeDBP < 90 mmHg osiągnęło czterdzieści siedem procent (47,2%) pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone w porównaniu do 33,2% pacjentów otrzymujących irbesartan ($p = 0,0005$). Średnie wyjściowe ciśnienie krwi w obu badanych grupach wynosiło około 172/113 mmHg, a SeSBP (ang. *seated systolic blood pressure*)/SeDBP zmniejszyło się w piątym tygodniu odpowiednio o 30,8/24,0 mmHg i 21,1/19,3 mmHg dla grupy otrzymującej irbesartan/hydrochlorotiazyl i irbesartan ($p < 0,0001$).

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone był podobny do profilu działań niepożądanych u pacjentów, u których stosuje się monoterapię. W czasie 8-tygodniowego okresu leczenia nie wystąpiły przypadki omdlenia w obu badanych grupach. Stwierdzono wystąpienie niedociśnienia u 0,6% i 0% pacjentów, a u 2,8% i 3,1% pacjentów zawroty głowy jako działania niepożądane odpowiednio w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i monoterapię.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistaartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II. Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano

zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry:

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\ 000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazydu i irbesartanu nie ma wpływa na farmakokinetykę każdego z produktów leczniczych.

Wchłanianie

Irbesartan i hydrochlorotiazyd są aktywne po podaniu doustnym i do swojej aktywności nie wymagają biotransformacji. Po podaniu doustnym produktu CoAprovel, bezwzględna biodostępność wynosi 60-80% i 50-80% odpowiednio dla irbesartanu i hydrochlorotiazydu. Pokarm nie wpływa na biodostępność produktu CoAprovel. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 1,5-2 godzinach po podaniu doustnym irbesartanu i po 1-2,5 godzinie w przypadku hydrochlorotiazydu.

Dystrybucja

Wiązanie irbesartanu z białkami osocza wynosi około 96%, z nieistotnym wiązaniem z elementami morfotycznymi krwi. Objętość dystrybucji irbesartanu wynosi 53-93 litry. Hydrochlorotiazyd jest wiązany z białkami osocza w 68%, a jego objętość dystrybucji wynosi 0,83-1,14 l/kg.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. Po dawkach większych niż 600 mg, obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznan. Klirens całkowity i klirens

nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3,0-3,5 ml/min. Okres półtrwania w fazie eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenia w stanie stacjonarnym w osoczu są osiągnięte w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania produktu raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania produktu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (< 20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże, nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i C_{max} irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednakże końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku. Średni okres półtrwania hydrochlorotiazynu wynosi prawdopodobnie 5-15 godzin.

Biotransformacja

Po podaniu doustnym lub dożylnym irbesartanu znakowanego ¹⁴C wykazano, że 80-85% radioaktywności osocza przypada na nie zmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie, poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym, krążącym we krwi metabolitem jest glukuronian irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest najpierw utleniany przez enzym CYP29C cytochromu P450; udział izoenzymu CYP3A4 jest znikomy.

Eliminacja

Irbesartan i jego metabolity są eliminowane zarówno z żółcią, jak i przez nerki. Zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym znakowanego ¹⁴C irbesartanu, około 20% radioaktywności występuje w moczu, a pozostała część w kale. Mniej niż 2% dawki jest wydalane z moczem jako nie zmieniony irbesartan. Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, ale zostaje szybko wydalony przez nerki. Co najmniej 61% dawki doustnej jest wydalane w postaci nie zmienionej w ciągu 24 godzin. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, ale nie przenika przez barierę krew-mózg i przenika do mleka.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie, parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Irbesartan nie jest usuwany przez hemodializę. Donoszono, że u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min, okres półtrwania hydrochlorotiazynu wydłuża się do 21 godzin.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Irbesartan/hydrochlorotiazyd

Potencjalną toksyczność po podaniu doustnym połączenia irbesartan/hydrochlorotiazyd oceniano u szczurów i makaków w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie obserwowano objawów działania toksycznego, które miałyby odniesienie do leczniczego stosowania produktu u ludzi. Następujące zmiany, obserwowane u szczurów i makaków, otrzymujących połączenie irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawkach: 10/10 i 90/90 mg/kg/dobę, obserwowano również podczas stosowania jednego z tych dwóch produktów leczniczych w monoterapii i(lub) były wtórne do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi (nie obserwowano znaczących interakcji toksykologicznych):

- zmiany w nerkach, charakteryzujące się nieznacznym zwiększeniem stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, i rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek, które są bezpośrednią konsekwencją oddziaływania irbesartanu na układ renina-angiotensyna;
- nieznaczne zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt);

- w badaniu toksyczności trwającym 6 miesięcy, w którym stosowano irbesartan w dawce 90 mg/kg/dobę, hydrochlorotiazyd w dawce 90 mg/kg/dobę i irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawce 10/10 mg/kg/dobę u kilku szczurów obserwowano odbarwienie, owrzodzenie i ogniskową martwicę błony śluzowej żołądka. Zmian tych nie obserwowano u makaków;
- zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi spowodowane przez hydrochlorotiazyd, któremu częściowo zapobiegało jednoczesne stosowanie irbesartanu.

Większość z wymienionych powyżej działań wydaje się być skutkiem farmakologicznej aktywności irbesartanu (blokowanie indukowanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzeniem komórek wytwarzających reninę) i występuje także w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny. Te dane wydają się nie mieć odniesienia do terapeutycznych dawek irbesartanu/hydrochlorotiazylu stosowanych u ludzi.

U szczurów nie stwierdzono działania teratogennego irbesartanu/hydrochlorotiazylu podawanych jednocześnie w dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. W badaniach na zwierzętach nie oceniano działania na płodność irbesartanu/hydrochlorotiazylu, stosowanych jednocześnie, gdyż nie ma danych o niekorzystnym wpływie na płodność u zwierząt lub u ludzi zarówno dotyczących irbesartanu, jaki i hydrochlorotiazylu, stosowanych w monoterapii. Jakkolwiek, inny antagonist receptoru angiotensyny II, stosowany w monoterapii wpływał na płodność badanych zwierząt. Zmiany te obserwowano również podczas stosowania mniejszych dawek tego antagonisty angiotensyny II, gdy podawano go jednocześnie z hydrochlorotiazylem.

Nie ma dowodów wskazujących na mutagenność lub klastogenność podczas stosowania irbesartanu/hydrochlorotiazylu. W badaniach na zwierzętach, nie oceniano działania rakotwórczego skojarzenia irbesartanu i hydrochlorotiazylu.

Irbesartan

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu, w dawkach istotnych klinicznie. W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu (≥ 250 mg/kg/dobę u szczurów i ≥ 100 mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki (≥ 500 mg/kg/dobę) irbesartanu powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania produktu leczniczego, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce ≥ 90 mg/kg/dobę, u makaków w dawce ≥ 10 mg/kg/dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. W przypadku terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność oraz rakotwórczość.

W badaniach na szczurach płci męskiej i żeńskiej nie obserwowano wpływu na płodność oraz wydajność rozmnażania, nawet po podaniu dawek doustnych irbesartanu powodujących pewne objawy toksyczności u rodzica (od 50 do 650 mg/kg/dobę), w tym zgon po największych dawkach. Nie odnotowano znaczącego działania na liczbę ciałek żółtych, implantacji zarodka lub żywych płodów. Irbesartan nie miał wpływu na przeżycie, rozwój lub rozmnażanie potomstwa. Badania na zwierzętach wskazują, że znakowany izotopowo irbesartan jest wykrywany w płodach szczura i królika. Irbesartan przenika do mleka karmiących szczurów.

Badania na zwierzętach z irbesartanem wykazały przemijające działanie toksyczne (poszerzenie miedniczek nerkowych, wodniak moczowodu lub obrzęk podskórny) u szczurzych płodów, które ustępowało po urodzeniu. U królików, poronienia lub wczesne resorpcje płodów odnotowano po dawkach powodujących znaczącą toksyczność u ciężarnych samic, w tym śmiertelność. Nie obserwowano działania teratogennego u szczura i królika.

Hydrochlorotiazyd

Istnieją niejednoznaczne dane o jego genotoksyczności i rakotwórczości zaobserwowane w niektórych modelach doświadczalnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna uwodniona
Skrobia kukurydziana żelowana
Żelaza tlenek czerwony i żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełka zawierające 14 tabletek, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełka zawierające 28 tabletek, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełka zawierające 56 tabletek, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełka zawierające 98 tabletek, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełka zawierające 56 x 1 tabletkę, w blistrach perforowanych PVC/PVDC/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/086/001-003

EU/1/98/086/007

EU/1/98/086/009

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 15 października 1998

Data przedłużenia pozwolenia: 15 października 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletki.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda tabletki zawiera 65,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

barwy brzoskwiowej, obustronnie wypukła, owalna, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2776 po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Ten złożony produkt, o ustalonej dawce wskazany jest u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane przez irbesartan lub hydrochlorotiazyn stosowane w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

CoAprovel może być stosowany jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku.

Może być zalecane dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. irbesartanu lub hydrochlorotiazynu).

Kiedy należy rozważyć klinicznie uzasadnione, przejście z monoterapii na stosowanie produktu złożonego o ustalonej dawce:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane przez stosowany w monoterapii hydrochlorotiazyn lub irbesartan w dawce 150 mg;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan w dawce 300 mg lub produkt CoAprovel 150 mg/12,5 mg;
- CoAprovel 300 mg/25 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Nie zaleca się stosowania większych dawek niż 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazynu jeden raz na dobę.

W razie potrzeby, CoAprovel może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, CoAprovel nie jest zalecany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). W tej populacji pacjentów zalecane jest stosowanie diuretyków pętlowych zamiast tiazydowych leków moczopędnych. Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

CoAprovel nie jest wskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu CoAprovel (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu CoAprovel u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu CoAprovel u dzieci i młodzieży, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne substancje, pochodne sulfonamidów (hydrochlorotiazyd należy do pochodnych sulfonamidów).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, żółciowa marskość wątroby i cholestaza.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego CoAprovel z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie tętnicze - Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową: stosowanie produktu CoAprovel rzadko było związane z objawowym niedociśnieniem tętniczym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nie obciążonych innymi czynnikami ryzyka wystąpienia niedociśnienia. Objawowe niedociśnienie tętnicze może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i(lub) niedoborem sodu, spowodowanymi intensywnym leczeniem moczopędnym, ograniczeniem podaży soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Takie stany powinny zostać wyrównane przed rozpoczęciem leczenia produktem CoAprovel.

Zwężenie tętnicy nerkowej - Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II. Chociaż nie udokumentowano podobnego

działania produktu CoAprovel, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania produktu CoAprovel u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia: potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. Brak doświadczeń w stosowaniu produktu CoAprovel u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu CoAprovel u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Azotemia związana ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych może wystąpić u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min, nie jest wymagane dostosowanie dawkowania. Jednakże, u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) należy ostrożnie stosować ten złożony produkt o ustalonej dawce.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS*): istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi*), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers, ARB*) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą spowodować wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem produktu CoAprovel u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory: podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego, nie zaleca się stosowania produktu CoAprovel.

Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy: leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy. Irbesartan może wywoływać hipoglikemię, szczególnie u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów leczonych insuliną lub lekami przeciwcukrzycowymi należy rozważyć odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi; może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych, kiedy wskazane jest ich podawanie (patrz punkt 4.5).

Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w preparacie CoAprovel, zgłaszano, że te działania były minimalne lub nie występowały. U niektórych pacjentów w czasie leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może wystąpić hiperurykemia lub napad dny moczanowej.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej: jak u każdego pacjenta leczonego lekami moczopędnymi, należy we właściwych odstępach czasu oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy krwi.

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna). Objawy ostrzegawcze zaburzeń wodno-elektrolitowych to suchość w jamie ustnej, wzmożone pragnienie, osłabienie, śpiączka, senność, niepokój ruchowy, bóle lub skurcze mięśni, osłabienie siły mięśniowej, niedociśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty.

Chociaż hipokaliemia może wystąpić podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, to leczenie skojarzone z irbesartanem może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną lekami moczopędnymi. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów ze wzmożoną diurezą, u pacjentów przyjmujących doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów i u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami lub ACTH. Z drugiej strony, irbesartan, składnik produktu CoAprovel, może powodować hiperkaliemię, zwłaszcza w przypadku, gdy występuje zaburzenie czynności nerek i(lub) niewydolność serca i cukrzyca. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów z grupy ryzyka. Należy ostrożnie stosować z produktem CoAprovel leki moczopędne oszczędzające potas, produkty uzupełniające potas oraz substytuty soli kuchennej zawierające potas (patrz punkt 4.5).

Nie ma dowodów na to, że irbesartan mógłby zmniejszać lub zapobiegać występowaniu hiponatremii indukowanej lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest na ogół niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przemijające i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi, podczas gdy nie występują zaburzenia gospodarki wapniowej. Znaczna hiperkalcemia może być dowodem utajonej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzeniem badań czynności przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydowych leków moczopędnych.

Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne powodują zwiększenie wydalania magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii.

Lit: nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu CoAprovel (patrz punkt 4.5).

Testy antydopingowe: hydrochlorotiazyd obecny w tym produkcie leczniczym może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

Uwagi ogólne: u pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ, związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca, może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii lub astmy oskrzelowej w wywiadzie, ale wystąpienie tych reakcji jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z tymi schorzeniami w wywiadzie.

Donoszono o zaostrzeniu lub uaktywnieniu się tocznia rumieniowatego podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych.

Obserwowano przypadki nadwrażliwości na światło po podaniu tiazydowych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). Jeśli nadwrażliwość na światło wystąpi w czasie leczenia, zaleca się zaprzestanie leczenia. W przypadku konieczności ponownego podania leków moczopędnych, zaleca się ochronę powierzchni ciała narażonych na słońce lub sztuczne promieniowanie UVA.

Ciąża: nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Wysiłek naczyniówkowy, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra zamykającego się kąta: produkty lecznicze zawierające sulfonamidy lub pochodne sulfonamidów mogą powodować reakcje idiosynkratyczne, objawiające się wysiękiem naczyniówkowym z ograniczeniem pola widzenia, tymczasową krótkowzrocznością oraz ostrą jaskrą zamykającego się kąta. Chociaż hydrochlorotiazyd jest sulfonamidem, do tej pory zaobserwowano jedynie odosobnione przypadki ostrej jaskry zamykającego się kąta dla hydrochlorotiazidu. Objawy obejmują ostry początek zmniejszenia ostrości wzroku lub ból oka, i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamykającego się kąta może prowadzić do całkowitej utraty wzroku. W pierwszym etapie leczenia należy najszybciej jak to tylko możliwe zaprzestać stosowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje zaburzone, należy rozważyć niezwłoczne podanie leków lub leczenie chirurgiczne. Występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicylinę mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamykającego się kąta (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze:

Tabletka produktu leczniczego CoAprovel 300 mg/12,5 mg zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Tabletka produktu leczniczego CoAprovel 300 mg/12,5 mg zawiera sól. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazidu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazidu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić CoAprovel i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazidu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazidu wystąpił ARDS.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe: przeciwnadciśnieniowe działanie produktu CoAprovel może być nasilone przez jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych. Irbesartan i hydrochlorotiazyd (w dawkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazidu) były bezpiecznie stosowane z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w tym z antagonistami kanału wapniowego i beta-adrenolitykami. Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych w przypadku rozpoczęcia terapii irbesartanem z lub bez tiazydowych leków moczopędnych, może powodować zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowych i ryzyko wystąpienia niedociśnienia, jeżeli zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa nie zostanie przedtem wyrównana (patrz punkt 4.4).

Preparaty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE: dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Lit: donoszono o występowaniu przemijającego zwiększenia stężenia litu w surowicy i jego toksyczności, podczas jednoczesnego podawaniu litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Dotychczas bardzo rzadko donoszono o podobnym działaniu w przypadku stosowania irbesartanu. Ponadto, tiazydowe leki moczopędne powodują zmniejszenie klirensu nerkowego litu i dlatego podczas leczenia produktem CoAprovel może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego, jednoczesne stosowanie litu i produktu CoAprovel nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu: działanie hydrochlorotiazidu powodujące utratę potasu jest zmniejszane przez oszczędzające potas działanie irbesartanu. Jednakże, to działanie hydrochlorotiazidu na stężenie potasu w surowicy, mogłoby być nasilone przez inne produkty lecznicze powodujące utratę potasu i hipokaliemię (np. inne leki moczopędne nasilające wydalanie potasu z moczem, środki przeczyszczające, amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G sodową). Z drugiej strony, z doświadczeń ze stosowaniem innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie produktów leczniczych moczopędnych oszczędzających potas, produktów uzupełniających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy (np. sól sodowa heparyny), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów zagrożonych utratą potasu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi: zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi w przypadku, gdy CoAprovel jest podawany z produktami leczniczymi, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartmyczne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. To połączenie powinno być stosowane z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć

monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnej terapii oraz okresowo w późniejszym czasie.

Repaglinid: irbesartan ma potencjał do hamowania OATP1B1 (ang. organic anion transporting polypeptide B1). W badaniu klinicznym odnotowano, że irbesartan, podawany 1 godzinę przed repaglinidem zwiększał C_{max} i AUC repaglinidu (substratu OATP1B1) odpowiednio 1,8-krotnie i 1,3-krotnie. W innym badaniu nie odnotowano żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych, gdy oba leki były podawane jednocześnie. Dlatego może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, takich jak repaglinid (patrz punkt 4.4).

Informacje dodatkowe na temat interakcji irbesartanu: w badaniach klinicznych hydrochlorotiazyd nie wpływa na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamienych farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji po jednoczesnym stosowaniu irbesartanu i warfaryny, produktu leczniczego metabolizowanego przez CYP2C9. Nie badano wpływu induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, na farmakokinetykę irbesartanu. Farmakokinetyka digoksyny nie zmieniła się po podaniu irbesartanu.

Informacje dodatkowe dotyczące interakcji hydrochlorotiazylu: podczas jednoczesnego podawania następujące produkty lecznicze mogą powodować interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi:

Alkohol: może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej;

Produkty lecznicze przeciwcukrzycowe (produkty lecznicze doustne i insulina): może być wymagane dostosowanie dawki produktów leczniczych przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4);

Żywiec Kolestyramina i Kolestypol: wchłanianie hydrochlorotiazylu jest zaburzone w obecności żywic jonowymiennych. CoAprovel należy zażywać co najmniej jedną godzinę przed lub cztery godziny po zażyciu tych leków.

Kortykosteroidy, ACTH: może wystąpić nasilenie utraty elektrolitów, zwłaszcza hipokaliemia;

Glikozydy naparstnicy: spowodowana tiazydowymi lekami moczopędnymi hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja wystąpieniu zaburzeń rytmu serca, indukowanych przez naparstnicę (patrz punkt 4.4);

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: u niektórych pacjentów, podawanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego może zmniejszać moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe działanie tiazydowych leków moczopędnych;

Aminy presyjne (np. noradrenalina): skuteczność amin presyjnych może być zmniejszona, ale nie w stopniu wykluczającym ich stosowanie;

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna): hydrochlorotiazyl może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe;

Produkty lecznicze przeciwdnawe: ponieważ hydrochlorotiazyl może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, może zaistnieć konieczność dostosowania dawek produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dny moczanowej. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol;

Sole wapnia: tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy krwi z powodu zmniejszenia jego wydalania. W przypadku konieczności przepisania pacjentowi produktów uzupełniających wapń lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi i odpowiednio dostosować dawkowanie wapnia;

Karbamazepina: jednoczesne stosowanie karbamazepiny oraz hydrochlorotiazydu niesie za sobą ryzyko wystąpienia objawowej hiponatremii. Podczas takiej terapii należy kontrolować stężenie elektrolitów. W miarę możliwości należy zastosować inną grupę leków moczopędnych;

Inne interakcje: tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu. Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, beperyden) mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych poprzez zmniejszenie perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienie opróżniania żołądka. Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych podawaniem amantadyny. Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać nerkowe wydalanie produktów leczniczych cytotoksycznych (np. cyklofosamid, metotreksat) i nasilać ich hamujące działanie na szpik kostny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs)

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonisty receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w okresie ciąży jest ograniczone, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może pogarszać przepływ płodowo - łożyskowy oraz może wywoływać u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego czy stanu przedzrzuawkowego z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i łożyskowej hypoperfuzji, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w nadciśnieniu pierwotnym u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, gdzie nie jest możliwe zastosowanie innego leczenia.

Ponieważ CoAprovel zawiera hydrochlorotiazyd, nie zaleca się jego stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Zmiana na odpowiednie, alternatywne leczenie powinna być przeprowadzona przed planowaną ciążą.

Karmienie piersią

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs)

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu CoAprovel w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Nie wiadomo, czy irbesartan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie irbesartanu lub jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka matki w małych ilościach. Tiazydy w dużych dawkach powodując nasiloną diurezę mogą hamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu CoAprovel w trakcie karmienia piersią. Jeśli CoAprovel jest stosowany podczas karmienia piersią, dawka powinna być możliwie najmniejsza.

Płodność

Irbesartan nie miał wpływu na płodność leczonych szczurów oraz ich potomstwa do wielkości dawek wywołujących pierwsze objawy toksyczności u rodzica (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby CoAprovel wywierał wpływ na te zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy wziąć pod uwagę, że czasami podczas leczenia nadciśnienia tętniczego mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie znużenia.

4.8 Działania niepożądane

Skojarzenie irbesartan/hydrochlorotiazyd

Spośród 898 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących różne dawki irbesartanu/hydrochlorotiazyd (zakres: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) w badaniach kontrolowanych placebo, u 29,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (5,6%), zmęczenie (4,9%), nudności/wymioty (1,8%) i zaburzenia w oddawaniu moczu (1,4%). Oprócz tego w badaniach często obserwowano zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) (2,3%), aktywności kinazy kreatynowej (1,7%) i stężenia kreatyniny (1,1%).

W tabeli 1. zebrano zdarzenia niepożądane zgłoszone spontanicznie oraz obserwowane w badaniach kontrolowanych placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz zebrane z raportów spontanicznych

<i>Badania diagnostyczne:</i>	Często:	zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN), kreatyniny i aktywności kinazy kreatynowej
	Niezbyt często:	zmniejszenie stężenia potasu i sodu w surowicy
<i>Zaburzenia serca:</i>	Niezbyt często:	omdlenia, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, obrzęki
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	Często:	zawroty głowy
	Niezbyt często:	ortostatyczne zawroty głowy
	Nieznana:	bóle głowy
<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>	Nieznana:	szumy uszne
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Nieznana:	Kaszel
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	Często:	nudności/wymioty
	Niezbyt często:	Biegunka
	Nieznana:	dyspepsja, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	Często:	zaburzenia w oddawaniu moczu
	Nieznana:	zaburzenie czynności nerek, w tym pojedyncze przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	Niezbyt często:	obrzęki kończyn
	Nieznana:	bóle stawowe, bóle mięśniowe
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	Nieznana:	Hiperkaliemia
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	Niezbyt często:	nagłe zaczerwienienie twarzy
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Często:	Znużenie
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	Nieznana:	reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	Niezbyt często:	Żółtaczką
	Nieznana:	zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>	Niezbyt często:	zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido

Informacje dodatkowe dotyczące poszczególnych składników produktu: oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej, które dotyczą produktu złożonego, inne działania niepożądane, poprzednio zgłaszane dla każdego ze składników osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu CoAprovel. W tabelach 2. i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu CoAprovel.

Tabela 2: Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego irbesartanu		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Niezbyst często:	bóle w klatce piersiowej
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Nieznana:	niedokrwistość, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nieznana:	reakcja anafilaktyczna, w tym wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Nieznana:	hipoglikemia

Table 3: Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego hydrochlorotiazydu		
<i>Badania diagnostyczne:</i>	Nieznana:	zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hipokaliemia i hiponatremia, patrz patrz 4.4), hiperurykemia, glikozuria, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi.
<i>Zaburzenia serca:</i>	Nieznana:	zaburzenia rytmu serca
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	Nieznana:	niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	Nieznana:	Zawroty głowy, parestezje, uczucie pustki w głowie, niepokój
<i>Zaburzenia oka:</i>	Nieznana:	przemijające niewyraźne widzenie, widzenie w żółtych barwach, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra zamykającego się kąta, wysięk naczyniówkowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Bardzo rzadko: Nieznana:	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4) zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	Nieznana:	zapalenie trzustki, jadłowstręt, biegunka, zaparcie, podrażnienie żołądka, zapalenia ślinianki, utrata apetytu
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	Nieznana:	śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	Nieznana:	reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroliza naskórka, zapalenie naczyń martwicze (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry), reakcje typu skórniego tocznia rumieniowatego, uczynnienie skórniego tocznia rumieniowatego, reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki:</i>	Nieznana:	osłabienie mięśniowe, skurcze mięśni
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	Nieznana:	niedociśnienie tętnicze związane ze zmianą pozycji ciała
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Nieznana:	gorączka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	Nieznana:	żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką zastoinową)
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	Nieznana:	depresja, zaburzenia snu
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	Nieznana:	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Działania niepożądane hydrochlorotiazydu zależne od dawki (szczególnie zaburzenia elektrolitowe) mogą nasilać się ze wzrostem dawki hydrochlorotiazydu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu CoAprovel. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy zastosować ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu jaki upłynął od zażycia produktu oraz nasilenia objawów. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i(lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania może być korzystne podanie węgla aktywowanego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy pacjenta ułożyć w pozycji leżącej i szybko podać elektrolity oraz płyny uzupełniające objętość wewnątrznaczyniową.

Należy spodziewać się, że najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania irbesartanu jest niedociśnienie tętnicze i tachykardia, może także wystąpić bradykardia.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu jest związane z utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnieniem, spowodowanym nadmierną diurezą. Najczęstszymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i(lub) nasilać zaburzenia rytmu serca, związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naporstnicy lub niektórych produktów leczniczych przeciwartmicycznych.

Irbesartan nie jest usuwany z organizmu przez hemodializę. Nie ustalono, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd jest usuwany z organizmu przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, preparaty złożone
Kod ATC: C09DA04.

Mechanizm działania

CoAprovel jest produktem złożonym, zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, irbesartan i tiazydowy lek moczopędny, hydrochlorotiazyd. Skojarzenie tych składników wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze krwi w większym stopniu, niż każdy z tych składników oddzielnie.

Irbesartan jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym, selektywnym antagonistą receptorów angiotensyny II (podtyp AT1). Uważa się, że irbesartan poprzez receptor AT1 blokuje wszystkie działania angiotensyny II, niezależnie od źródła lub drogi syntezy angiotensyny II. Selektywny

antagonizm wobec receptorów angiotensyny II (AT1) powoduje zwiększenie stężenia w osoczu reniny i angiotensyny II oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu. U pacjentów, bez czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki elektrolitowej, irbesartan, w dawkach terapeutycznych, nie wpływa znacząco na stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 4.5). Irbesartan nie hamuje działania ACE (kininaza II), enzymu, który wytwarza angiotensynę II, a także rozkłada bradykininę do nieczynnych metabolitów. Irbesartan nie wymaga aktywacji metabolicznej do swojej aktywności.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydowych leków moczopędnych nie jest do końca poznany. Tiazydowe leki moczopędne wpływają na mechanizm reabsorpcji elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków, w mniej więcej równych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazylu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reninowej osocza, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i dwuwęglanów z moczem i zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przypuszczalnie, poprzez blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, podawany jednocześnie irbesartan, wykazuje tendencje do zmniejszania utraty potasu związanej z tymi lekami moczopędnymi. Po podaniu hydrochlorotiazylu, nasilona diureza występuje po 2 godzinach, a maksymalne działanie występuje po około 4 godzinach, podczas gdy działanie utrzymuje się przez około 6-12 godzin.

Skojarzenie hydrochlorotiazylu i irbesartanu powoduje addytywne, zależne od dawki, w przedziale dawek terapeutycznych obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Dodanie 12,5 mg hydrochlorotiazylu do 300 mg irbesartanu, jeden raz na dobę u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan stosowany w monoterapii w dawce 300 mg, powodowało dalsze, skorygowane względem placebo, zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi o 6,1 mmHg (24 godziny po podaniu). Skojarzenie 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu powodowało całkowite, po odjęciu wartości placebo, redukcje ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 13,6/11,5 mm Hg.

Ograniczone dane kliniczne (7 z grupy 22 badanych pacjentów) wskazują, że pacjenci, u których nie udało się uzyskać kontroli ciśnienia przy zastosowaniu dawki 300 mg/12,5 mg, mogą odpowiadać na leczenie po zastosowaniu dawki 300 mg/25 mg. W tej grupie pacjentów efekt obniżający ciśnienie był obserwowany zarówno dla ciśnienia skurczowego (ang. *systolic blood pressure* - SBP), jak i rozkurczowego (ang. *diastolic blood pressure* - DBP) (odpowiednio 13,3 and 8,3 mm Hg).

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu powodowała obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego krwi, po odjęciu efektu placebo, średnio o 12,9/6,9 mmHg (24 godziny po podaniu). Maksymalne działanie występowało po 3-6 godzinach. Podczas ambulatoryjnego kontrolowania ciśnienia tętniczego krwi, podawanie w skojarzeniu 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu, jeden raz na dobę, powodowało konsekwentne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, utrzymujące się ponad 24 godziny ze średnim 24-godzinnym, po odjęciu efektu placebo, obniżeniem ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 15,8/10,0 mmHg. Podczas ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi efekty działania produktu CoAprovel 150 mg/12,5 mg na ciśnienie tętnicze, określone w końcu przedziału dawkowania i wyrażone w procentach maksymalnego obniżenia ciśnienia w tym przedziale wyniosły 100%. Efekty te oceniane w ten sam sposób, ale podczas przeprowadzania pomiarów ciśnienia w czasie wizyt w poradni, za pomocą aparatu z mankietem, wynosiły w przypadku produktu CoAprovel 150 mg/12,5 mg 68%, a w przypadku CoAprovel 300 mg/12,5 mg - 76%. W przypadku tych efektów określanych po 24 godzinach, nie obserwowano nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego na szczycie działania tych produktów, które podawane w odstępach 24-godzinnych zapewniały w tym przedziale dawkowania powtarzalne, bezpieczne i skuteczne obniżenie ciśnienia krwi.

U pacjentów, niedostatecznie kontrolowanych przez hydrochlorotiazyd stosowany w monoterapii, w dawce 25 mg, dodanie irbesartanu powodowało obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego, po uwzględnieniu efektu placebo średnio o 11,1/7,2 mmHg.

Działanie obniżające ciśnienie krwi irbesartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem jest widoczne po pierwszej dawce i jest wyraźne w ciągu 1-2 tygodni, z maksymalną skutecznością występującą po 6-8

tygodniach. W długoterminowych uzupełniających badaniach, skuteczność irbesartanu/hydrochlorotiazidu utrzymywała się przez ponad jeden rok. Chociaż, nie wykonano specyficznych badań dotyczących produktu CoAprovel, to nie obserwowano nadciśnienia z odbicia w przypadku irbesartanu ani hydrochlorotiazidu.

Nie badano wpływu skojarzenia irbesartanu z hydrochlorotiazidem na zachorowalność i umieralność. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazidem zmniejsza ryzyko zachorowalności i umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie produktem CoAprovel w zależności od wieku i płci. Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci rasy czarnej z nadciśnieniem zdecydowanie słabiej odpowiadają na monoterapię irbesartanem. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazidem w małej dawce (np. 12,5 mg na dobę), odpowiedź na leczenie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej jest zbliżona do obserwowanej, u pacjentów rasy innej niż czarna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu CoAprovel w leczeniu początkowym ciężkiego nadciśnienia (definiowanego jako rozkurczowe ciśnienie tętnicze mierzone w pozycji siedzącej ≥ 110 mmHg (ang. *seated diastolic blood pressure* – SeDBP) oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z aktywną kontrolą, 8-tygodniowym badaniu w grupach równoległych. 697 pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej irbesartan/hydrochlorotiazid w dawce 150 mg/12,5 mg lub do grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg. Po tygodniu podawania (zanim oceniono odpowiedź na mniejszą dawkę), pacjenci zaczęli otrzymywać odpowiednio irbesartan/hydrochlorotiazid w dawce 300 mg/25 mg albo irbesartan w dawce 300 mg.

58% pacjentów stanowili mężczyźni. Średni wiek pacjentów wynosił 52,5 roku, 13% pacjentów miało ≥ 65 roku życia, a 2% było ≥ 75 roku życia. Dwanaście procent (12%) pacjentów miało cukrzycę, 34% hiperlipidemię, a najczęściej występującą chorobą sercowo-naczyniową była stabilna dławica piersiowa (3,5% pacjentów).

Głównym celem badania było określenie odsetka pacjentów u których SeDBP w 5. tygodniu leczenia było pod kontrolą (SeDBP < 90 mmHg). SeDBP < 90 mmHg osiągnęło czterdzieści siedem procent (47,2%) pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone w porównaniu do 33,2% pacjentów otrzymujących irbesartan ($p = 0,0005$). Średnie wyjściowe ciśnienie krwi w obu badanych grupach wynosiło około 172/113 mmHg, a SeSBP (ang. *seated systolic blood pressure*)/SeDBP zmniejszyły się w piątym tygodniu odpowiednio o 30,8/24,0 mmHg i 21,1/19,3 mmHg dla grupy otrzymującej irbesartan/hydrochlorotiazid i irbesartan ($p < 0,0001$).

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone był podobny do profilu działań niepożądanych u pacjentów, u których stosuje się monoterapię. W czasie 8-tygodniowego okresu leczenia nie wystąpiły przypadki omdlenia w obu badanych grupach. Stwierdzono wystąpienie niedociśnienia u 0,6% i 0% pacjentów, a u 2,8% i 3,1% pacjentów zawroty głowy jako działania niepożądane odpowiednio w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i monoterapię.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II. Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry:

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazydu i irbesartanu nie ma wpływu na farmakokinetykę każdego z produktów leczniczych.

Wchłanianie

Irbesartan i hydrochlorotiazyd są aktywne po podaniu doustnym i do swojej aktywności nie wymagają biotransformacji. Po podaniu doustnym produktu CoAprovel, bezwzględna biodostępność wynosi 60-80% i 50-80% odpowiednio dla irbesartanu i hydrochlorotiazydu. Pokarm nie wpływa na biodostępność produktu CoAprovel. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 1,5-2 godzinach po podaniu doustnym irbesartanu i po 1-2,5 godzinie w przypadku hydrochlorotiazydu.

Dystrybucja

Wiązanie irbesartanu z białkami osocza wynosi około 96%, z nieistotnym wiązaniem z elementami morfotycznymi krwi. Objętość dystrybucji irbesartanu wynosi 53-93 litry. Hydrochlorotiazyd jest wiązany z białkami osocza w 68%, a jego objętość dystrybucji wynosi 0,83-1,14 l/kg.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. Po dawkach większych niż 600 mg, obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznan. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3,0-3,5 ml/min. Okres półtrwania w fazie eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenia w stanie stacjonarnym w osoczu są osiągnięte w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania produktu raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania produktu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (< 20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże, nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i C_{max} irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednakże końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku. Średni okres półtrwania hydrochlorotiazynu wynosi prawdopodobnie 5-15 godzin.

Biotransformacja

Po podaniu doustnym lub dożylnym irbesartanu znakowanego ^{14}C wykazano, że 80-85% radioaktywności osocza przypada na nie zmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie, poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym, krążącym we krwi metabolitem jest glukuronian irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest najpierw utleniany przez enzym CYP29C cytochromu P450; udział izoenzymu CYP3A4 jest znikomy.

Eliminacja

Irbesartan i jego metabolity są eliminowane zarówno z żółcią, jak i przez nerki. Zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym znakowanego ^{14}C irbesartanu, około 20% radioaktywności występuje w moczu, a pozostała część w kale. Mniej niż 2% dawki jest wydalane z moczem jako nie zmieniony irbesartan. Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, ale zostaje szybko wydalony przez nerki. Co najmniej 61% dawki doustnej jest wydalane w postaci nie zmienionej w ciągu 24 godzin. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, ale nie przenika przez barierę krew-mózg i przenika do mleka.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie, parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Irbesartan nie jest usuwany przez hemodializę. Donoszono, że u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min, okres półtrwania hydrochlorotiazynu wydłuża się do 21 godzin.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Irbesartan/hydrochlorotiazyd

Potencjalną toksyczność po podaniu doustnym połączenia irbesartan/hydrochlorotiazynu oceniano u szczurów i makaków w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie obserwowano objawów działania toksycznego, które miałyby odniesienie do leczniczego stosowania produktu u ludzi. Następujące zmiany, obserwowane u szczurów i makaków, otrzymujących połączenie irbesartan/hydrochlorotiazynu w dawkach: 10/10 i 90/90 mg/kg/dobę, obserwowano również podczas stosowania jednego z tych dwóch produktów leczniczych w monoterapii i(lub) były wtórne do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi (nie obserwowano znaczących interakcji toksykologicznych):

- zmiany w nerkach, charakteryzujące się nieznacznym zwiększeniem stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, i rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek, które są bezpośrednią konsekwencją oddziaływania irbesartanu na układ renina-angiotensyna;
- nieznaczne zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt);
- w badaniu toksyczności trwającym 6 miesięcy, w którym stosowano irbesartan w dawce 90 mg/kg/dobę, hydrochlorotiazyd w dawce 90 mg/kg/dobę i irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawce 10/10 mg/kg/dobę u kilku szczurów obserwowano odbarwienie, owrzodzenie i ogniskową martwicę błony śluzowej żołądka. Zmian tych nie obserwowano u makaków;
- zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi spowodowane przez hydrochlorotiazyd, któremu częściowo zapobiegało jednoczesne stosowanie irbesartanu.

Większość z wymienionych powyżej działań wydaje się być skutkiem farmakologicznej aktywności irbesartanu (blokowanie indukowanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzeniem komórek wytwarzających reninę) i występuje także w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny. Te dane wydają się nie mieć odniesienia do terapeutycznych dawek irbesartanu/hydrochlorotiazynu stosowanych u ludzi.

U szczurów nie stwierdzono działania teratogennego irbesartanu/hydrochlorotiazynu podawanych jednocześnie w dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. W badaniach na zwierzętach nie oceniano działania na płodność irbesartanu/hydrochlorotiazynu, stosowanych jednocześnie, gdyż nie ma danych o niekorzystnym wpływie na płodność u zwierząt lub u ludzi zarówno dotyczących irbesartanu, jaki i hydrochlorotiazynu, stosowanych w monoterapii. Jakkolwiek, inny antagonist receptoru angiotensyny II, stosowany w monoterapii wpływał na płodność badanych zwierząt. Zmiany te obserwowano również podczas stosowania mniejszych dawek tego antagonisty angiotensyny II, gdy podawano go jednocześnie z hydrochlorotiazynem.

Nie ma dowodów wskazujących na mutagenność lub klastogenność podczas stosowania irbesartanu/hydrochlorotiazynu. W badaniach na zwierzętach, nie oceniano działania rakotwórczego skojarzenia irbesartanu i hydrochlorotiazynu.

Irbesartan

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu, w dawkach istotnych klinicznie. W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu (≥ 250 mg/kg/dobę u szczurów i ≥ 100 mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki (≥ 500 mg/kg/dobę) irbesartanu powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania produktu leczniczego, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce ≥ 90 mg/kg/dobę, u makaków w dawce ≥ 10 mg/kg/dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. W przypadku terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność oraz rakotwórczość.

W badaniach na szczurach płci męskiej i żeńskiej nie obserwowano wpływu na płodność oraz wydajność rozmnażania, nawet po podaniu dawek doustnych irbesartanu powodujących pewne objawy toksyczności u rodzica (od 50 do 650 mg/kg/dobę), w tym zgon po największych dawkach. Nie odnotowano znaczącego działania na liczbę ciałek żółtych, implantacji zarodka lub żywych płodów. Irbesartan nie miał wpływu na przeżycie, rozwój lub rozmnażanie potomstwa. Badania na zwierzętach wskazują, że znakowany izotopowo irbesartan jest wykrywany w płodach szczura i królika. Irbesartan przenika do mleka karmiących szczurów.

Badania na zwierzętach z irbesartanem wykazały przemijające działanie toksyczne (poszerzenie miedniczek nerkowych, wodniak moczowodu lub obrzęk podskórny) u szczurzych płodów, które ustępowało po urodzeniu. U królików, poronienia lub wczesne resorpcje płodów odnotowano po dawkach powodujących znaczącą toksyczność u ciężarnych samic, w tym śmiertelność. Nie obserwowano działania teratogenne u szczura i królika.

Hydrochlorotiazyd

Istnieją niejednoznaczne dane o jego genotoksyczności i rakotwórczości zaobserwowane w niektórych modelach doświadczalnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna uwodniona
Skrobia kukurydziana żelowana
Żelaza tlenek czerwony i żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełka zawierające 14 tabletek, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełka zawierające 28 tabletek, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełka zawierające 56 tabletek, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełka zawierające 98 tabletek, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełka zawierające 56 x 1 tabletkę, w blistrach perforowanych PVC/PVDC/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 15 października 1998
Data przedłużenia pozwolenia: 15 października 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana zawiera 38,5 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

barwy brzoskwiowej, obustronnie wypukła, owalna, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2875 po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Ten złożony produkt, o ustalonej dawce wskazany jest u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane przez irbesartan lub hydrochlorotiazyn stosowane w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

CoAprovel może być stosowany jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku.

Może być zalecane dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. irbesartanu lub hydrochlorotiazynu).

Kiedy należy rozważyć klinicznie uzasadnione, przejście z monoterapii na stosowanie produktu złożonego o ustalonej dawce:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane przez stosowany w monoterapii hydrochlorotiazyn lub irbesartan w dawce 150 mg;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan w dawce 300 mg lub produkt CoAprovel 150 mg/12,5 mg;
- CoAprovel 300 mg/25 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Nie zaleca się stosowania większych dawek niż 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazynu jeden raz na dobę. W razie potrzeby, CoAprovel może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, CoAprovel nie jest zalecany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). W tej populacji pacjentów zalecane jest stosowanie diuretyków pętlowych zamiast tiazydowych leków moczopędnych. Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

CoAprovel nie jest wskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu CoAprovel (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu CoAprovel u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu CoAprovel u dzieci i młodzieży, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne substancje, pochodne sulfonamidów (hydrochlorotiazyd należy do pochodnych sulfonamidów).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, żółciowa marskość wątroby i cholestaza.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego CoAprovel z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie tętnicze - Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową: stosowanie produktu CoAprovel rzadko było związane z objawowym niedociśnieniem tętniczym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nie obciążonych innymi czynnikami ryzyka wystąpienia niedociśnienia. Objawowe niedociśnienie tętnicze może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i(lub) niedoborem sodu, spowodowanymi intensywnym leczeniem moczopędnym, ograniczeniem podaży soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Takie stany powinny zostać wyrównane przed rozpoczęciem leczenia produktem CoAprovel.

Zwężenie tętnicy nerkowej - Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II. Chociaż nie udokumentowano podobnego

działania produktu CoAprovel, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania produktu CoAprovel u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia: potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. Brak doświadczeń w stosowaniu produktu CoAprovel u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu CoAprovel u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Azotemia związana ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych może wystąpić u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min, nie jest wymagane dostosowanie dawkowania. Jednakże, u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) należy ostrożnie stosować ten złożony produkt o ustalonej dawce.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS*): istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi*), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers, ARB*) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą spowodować wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem produktu CoAprovel u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory: podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego, nie zaleca się stosowania produktu CoAprovel.

Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy: leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy. Irbesartan może wywoływać hipoglikemię, szczególnie u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów leczonych insuliną lub lekami przeciwcukrzycowymi należy rozważyć odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi; może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych, kiedy wskazane jest ich podawanie (patrz punkt 4.5).

Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w preparacie CoAprovel, zgłaszano, że te działania były minimalne lub nie występowały. U niektórych pacjentów w czasie leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może wystąpić hiperurykemia lub napad dny moczanowej.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej: jak u każdego pacjenta leczonego lekami moczopędnymi, należy we właściwych odstępach czasu oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy krwi.

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna). Objawy ostrzegawcze zaburzeń wodno-elektrolitowych to suchość w jamie ustnej, wzmożone pragnienie, osłabienie, śpiączka, senność, niepokój ruchowy, bóle lub skurcze mięśni, osłabienie siły mięśniowej, niedociśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty.

Chociaż hipokaliemia może wystąpić podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, to leczenie skojarzone z irbesartanem może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną lekami moczopędnymi. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów ze wzmożoną diurezą, u pacjentów przyjmujących doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów i u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami lub ACTH. Z drugiej strony, irbesartan, składnik produktu CoAprovel, może powodować hiperkaliemię, zwłaszcza w przypadku, gdy występuje zaburzenie czynności nerek i(lub) niewydolność serca i cukrzyca. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów z grupy ryzyka. Należy ostrożnie stosować z produktem CoAprovel leki moczopędne oszczędzające potas, produkty uzupełniające potas oraz substytuty soli kuchennej zawierające potas (patrz punkt 4.5).

Nie ma dowodów na to, że irbesartan mógłby zmniejszać lub zapobiegać występowaniu hiponatremii indukowanej lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest na ogół niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przemijające i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi, podczas gdy nie występują zaburzenia gospodarki wapniowej. Znaczna hiperkalcemia może być dowodem utajonej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzeniem badań czynności przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydowych leków moczopędnych.

Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne powodują zwiększenie wydalania magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii.

Lit: nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu CoAprovel (patrz punkt 4.5).

Testy antydopingowe: hydrochlorotiazyd obecny w tym produkcie leczniczym może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

Uwagi ogólne: u pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ, związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca, może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii lub astmy oskrzelowej w wywiadzie, ale wystąpienie tych reakcji jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z tymi schorzeniami w wywiadzie.

Donoszono o zaostrzeniu lub uaktywnieniu się tocznia rumieniowatego podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych.

Obserwowano przypadki nadwrażliwości na światło po podaniu tiazydowych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). Jeśli nadwrażliwość na światło wystąpi w czasie leczenia, zaleca się zaprzestanie leczenia. W przypadku konieczności ponownego podania leków moczopędnych, zaleca się ochronę powierzchni ciała narażonych na słońce lub sztuczne promieniowanie UVA.

Ciąża: nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Wysiłek naczyniówkowy, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra zamykającego się kąta: produkty lecznicze zawierające sulfonamidy lub pochodne sulfonamidów mogą powodować reakcje idiosynkratyczne, objawiające się wysiękiem naczyniówkowym z ograniczeniem pola widzenia, tymczasową krótkowzrocznością oraz ostrą jaskrą zamykającego się kąta. Chociaż hydrochlorotiazyd jest sulfonamidem, do tej pory zaobserwowano jedynie odosobnione przypadki ostrej jaskry zamykającego się kąta dla hydrochlorotiazynu. Objawy obejmują ostry początek zmniejszenia ostrości wzroku lub ból oka, i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamykającego się kąta może prowadzić do całkowitej utraty wzroku. W pierwszym etapie leczenia należy najszybciej jak to tylko możliwe zaprzestać stosowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje zaburzone, należy rozważyć niezwłoczne podanie leków lub leczenie chirurgiczne. Występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicylinę mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamykającego się kąta (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze:

Tabletka powlekana produktu leczniczego CoAprovel 150 mg/12,5 mg zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Tabletka powlekana produktu leczniczego CoAprovel 150 mg/12,5 mg zawiera sól. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazynu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazynu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić CoAprovel i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazynu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazynu wystąpił ARDS.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe: przeciwnadciśnieniowe działanie produktu CoAprovel może być nasilone przez jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych. Irbesartan i hydrochlorotiazyd (w dawkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazydu) były bezpiecznie stosowane z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w tym z antagonistami kanału wapniowego i beta-adrenolitykami. Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych w przypadku rozpoczęcia terapii irbesartanem z lub bez tiazydowych leków moczopędnych, może powodować zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowych i ryzyko wystąpienia niedociśnienia, jeżeli zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa nie zostanie przedtem wyrównana (patrz punkt 4.4).

Preparaty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE: dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Lit: donoszono o występowaniu przemijającego zwiększenia stężenia litu w surowicy i jego toksyczności, podczas jednoczesnego podawaniu litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Dotychczas bardzo rzadko donoszono o podobnym działaniu w przypadku stosowania irbesartanu. Ponadto, tiazydowe leki moczopędne powodują zmniejszenie klirensu nerkowego litu i dlatego podczas leczenia produktem CoAprovel może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego, jednoczesne stosowanie litu i produktu CoAprovel nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu: działanie hydrochlorotiazydu powodujące utratę potasu jest zmniejszane przez oszczędzające potas działanie irbesartanu. Jednakże, to działanie hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy, mogłoby być nasilone przez inne produkty lecznicze powodujące utratę potasu i hipokaliemię (np. inne leki moczopędne nasilające wydalanie potasu z moczem, środki przeczyszczające, amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G sodową). Z drugiej strony, z doświadczeń ze stosowaniem innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie produktów leczniczych moczopędnych oszczędzających potas, produktów uzupełniających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy (np. sól sodowa heparyny), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów zagrożonych utratą potasu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi: zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi w przypadku, gdy CoAprovel jest podawany z produktami leczniczymi, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartmyczne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. To połączenie powinno być stosowane z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć

monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnej terapii oraz okresowo w późniejszym czasie.

Repaglinid: irbesartan ma potencjał do hamowania OATP1B1 (ang. *organic anion transporting polypeptide B1*). W badaniu klinicznym odnotowano, że irbesartan, podawany 1 godzinę przed repaglinidem zwiększał C_{max} i AUC repaglinidu (substratu OATP1B1) odpowiednio 1,8-krotnie i 1,3-krotnie. W innym badaniu nie odnotowano żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych, gdy oba leki były podawane jednocześnie. Dlatego może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, takich jak repaglinid (patrz punkt 4.4).

Informacje dodatkowe na temat interakcji irbesartanu: w badaniach klinicznych hydrochlorotiazyd nie wpływa na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamienych farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji po jednoczesnym stosowaniu irbesartanu i warfaryny, produktu leczniczego metabolizowanego przez CYP2C9. Nie badano wpływu induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, na farmakokinetykę irbesartanu. Farmakokinetyka digoksyny nie zmieniła się po podaniu irbesartanu.

Informacje dodatkowe dotyczące interakcji hydrochlorotiazydu: podczas jednoczesnego podawania następujące produkty lecznicze mogą powodować interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi:

Alkohol: może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej;

Produkty lecznicze przeciwcukrzycowe (produkty lecznicze doustne i insulina): może być wymagane dostosowanie dawki produktów leczniczych przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4);

Żywiec Kolestyramina i Kolestypol: wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone w obecności żywic jonowymiennych. CoAprovel należy zażywać co najmniej jedną godzinę przed lub cztery godziny po zażyciu tych leków.

Kortykosteroidy, ACTH: może wystąpić nasilenie utraty elektrolitów, zwłaszcza hipokaliemia;

Glikozydy naparstnicy: spowodowana tiazydowymi lekami moczopędnymi hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja wystąpieniu zaburzeń rytmu serca, indukowanych przez naparstnicę (patrz punkt 4.4);

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: u niektórych pacjentów, podawanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego może zmniejszać moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe działanie tiazydowych leków moczopędnych;

Aminy presyjne (np. noradrenalina): skuteczność amin presyjnych może być zmniejszona, ale nie w stopniu wykluczającym ich stosowanie;

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna): hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe;

Produkty lecznicze przeciwdnawe: ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, może zaistnieć konieczność dostosowania dawek produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dny moczanowej. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfipirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol;

Sole wapnia: tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy krwi z powodu zmniejszenia jego wydalania. W przypadku konieczności przepisania pacjentowi produktów uzupełniających wapń lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi i odpowiednio dostosować dawkowanie wapnia;

Karbamazepina: jednoczesne stosowanie karbamazepiny oraz hydrochlorotiazydu niesie za sobą ryzyko wystąpienia objawowej hiponatremii. Podczas takiej terapii należy kontrolować stężenie elektrolitów. W miarę możliwości należy zastosować inną grupę leków moczopędnych;

Inne interakcje: tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu. Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, beperyden) mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych poprzez zmniejszenie perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienie opróżniania żołądka. Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych podawaniem amantadyny. Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać nerkowe wydalanie produktów leczniczych cytotoksycznych (np. cyklofosamid, metotreksat) i nasilać ich hamujące działanie na szpik kostny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs)

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonisty receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w okresie ciąży jest ograniczone, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może pogarszać przepływ płodowo - łożyskowy oraz może wywoływać u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego czy stanu przedrzucawkowego z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i łożyskowej hypoperfuzji, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w nadciśnieniu pierwotnym u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, gdzie nie jest możliwe zastosowanie innego leczenia.

Ponieważ CoAprovel zawiera hydrochlorotiazyd, nie zaleca się jego stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Zmiana na odpowiednie, alternatywne leczenie powinna być przeprowadzona przed planowaną ciążą.

Karmienie piersią

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs)

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu CoAprovel w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Nie wiadomo czy irbesartan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie irbesartanu lub jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka matki w małych ilościach. Tiazydy w dużych dawkach powodując nasiloną diurezę mogą hamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu CoAprovel w trakcie karmienia piersią. Jeśli CoAprovel jest stosowany podczas karmienia piersią, dawka powinna być możliwie najmniejsza.

Płodność

Irbesartan nie miał wpływu na płodność leczonych szczurów oraz ich potomstwa do wielkości dawek wywołujących pierwsze objawy toksyczności u rodzica (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby CoAprovel wywierał wpływ na te zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy wziąć pod uwagę, że czasami podczas leczenia nadciśnienia tętniczego mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie znużenia.

4.8 Działania niepożądane

Skojarzenie irbesartan/hydrochlorotiazyd

Spośród 898 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących różne dawki irbesartanu/hydrochlorotiazylu (zakres: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) w badaniach kontrolowanych placebo, u 29,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (5,6%), zmęczenie (4,9%), nudności/wymioty (1,8%) i zaburzenia w oddawaniu moczu (1,4%). Oprócz tego w badaniach często obserwowano zwiększenie stężenia azotu moczniowego we krwi (BUN) (2,3%), aktywności kinazy kreatynowej (1,7%) i stężenia kreatyniny (1,1%).

W tabeli 1. zebrano zdarzenia niepożądane zgłoszone spontanicznie oraz obserwowane w badaniach kontrolowanych placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz zebrane z raportów spontanicznych

<i>Badania diagnostyczne:</i>	Często:	zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN), kreatyniny i aktywności kinazy kreatynowej
	Niezbyt często:	zmniejszenie stężenia potasu i sodu w surowicy
<i>Zaburzenia serca:</i>	Niezbyt często:	omdlenia, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, obrzęki
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	Często:	zawroty głowy
	Niezbyt często:	ortostatyczne zawroty głowy
	Nieznana:	bóle głowy
<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>	Nieznana:	szumy uszne
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Nieznana:	Kaszel
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	Często:	nudności/wymioty
	Niezbyt często:	Biegunka
	Nieznana:	dyspepsja, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	Często:	zaburzenia w oddawaniu moczu
	Nieznana:	zaburzenie czynności nerek, w tym pojedyncze przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	Niezbyt często:	obrzęki kończyn
	Nieznana:	bóle stawowe, bóle mięśniowe
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	Nieznana:	Hiperkaliemia
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	Niezbyt często:	nagłe zaczerwienienie twarzy
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Często:	Znużenie
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	Nieznana:	reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	Niezbyt często:	żółtaczka
	Nieznana:	zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>	Niezbyt często:	zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido

Informacje dodatkowe dotyczące poszczególnych składników produktu: oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej, które dotyczą produktu złożonego, inne działania niepożądane, poprzednio zgłaszane dla każdego ze składników osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu CoAprovel. W tabelach 2. i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu CoAprovel.

Tabela 2: Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego irbesartanu		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Niezbyt często:	bóle w klatce piersiowej
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Nieznana:	niedokrwistość, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nieznana:	reakcja anafilaktyczna, w tym wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Nieznana:	hipoglikemia

Table 3: Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego hydrochlorotiazydu		
<i>Badania diagnostyczne:</i>	Nieznana:	zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hipokaliemia i hiponatremia, patrz patrz 4.4), hiperurykemia, glikozuria, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi.
<i>Zaburzenia serca:</i>	Nieznana:	zaburzenia rytmu serca
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	Nieznana:	niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	Nieznana:	Zawroty głowy, parestezje, uczucie pustki w głowie, niepokój
<i>Zaburzenia oka:</i>	Nieznana:	przemijające niewyraźne widzenie, widzenie w żółtych barwach, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra zamykającego się kąta, wysięk naczyniówkowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Bardzo rzadko: Nieznana:	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4) zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	Nieznana:	zapalenie trzustki, jadłowstręt, biegunka, zaparcie, podrażnienie żołądka, zapalenia ślinianki, utrata apetytu
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	Nieznana:	śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	Nieznana:	reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroliza naskórka, zapalenie naczyń martwicze (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry), reakcje typu skórniego tocznia rumieniowatego, uczynnienie skórniego tocznia rumieniowatego, reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki:</i>	Nieznana:	osłabienie mięśniowe, skurcze mięśni
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	Nieznana:	niedociśnienie tętnicze związane ze zmianą pozycji ciała
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Nieznana:	Gorączka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	Nieznana:	żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką zastoinową)
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	Nieznana:	depresja, zaburzenia snu
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	Nieznana:	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Działania niepożądane hydrochlorotiazydu zależne od dawki (szczególnie zaburzenia elektrolitowe) mogą nasilać się ze wzrostem dawki hydrochlorotiazydu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu CoAprovel. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy zastosować ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu jaki upłynął od zażycia produktu oraz nasilenia objawów. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i(lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania może być korzystne podanie węgla aktywowanego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy pacjenta ułożyć w pozycji leżącej i szybko podać elektrolity oraz płyny uzupełniające objętość wewnątrznaczyniową.

Należy spodziewać się, że najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania irbesartanu jest niedociśnienie tętnicze i tachykardia, może także wystąpić bradykardia.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu jest związane z utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnieniem, spowodowanym nadmierną diurezą. Najczęstszymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i(lub) nasilać zaburzenia rytmu serca, związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naporstnicy lub niektórych produktów leczniczych przeciwartmicycznych.

Irbesartan nie jest usuwany z organizmu przez hemodializę. Nie ustalono, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd jest usuwany z organizmu przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, preparaty złożone,
Kod ATC: C09DA04.

Mechanizm działania

CoAprovel jest produktem złożonym, zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, irbesartan i tiazydowy lek moczopędny, hydrochlorotiazyd. Skojarzenie tych składników wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze krwi w większym stopniu, niż każdy z tych składników oddzielnie.

Irbesartan jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym, selektywnym antagonistą receptorów angiotensyny II (podtyp AT1). Uważa się, że irbesartan poprzez receptor AT1 blokuje wszystkie działania angiotensyny II, niezależnie od źródła lub drogi syntezy angiotensyny II. Selektywny

antagonizm wobec receptorów angiotensyny II (AT1) powoduje zwiększenie stężenia w osoczu reniny i angiotensyny II oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu. U pacjentów, bez czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki elektrolitowej, irbesartan, w dawkach terapeutycznych, nie wpływa znacząco na stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 4.5). Irbesartan nie hamuje działania ACE (kininaza II), enzymu, który wytwarza angiotensynę II, a także rozkłada bradykininę do nieczynnych metabolitów. Irbesartan nie wymaga aktywacji metabolicznej do swojej aktywności.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydowych leków moczopędnych nie jest do końca poznany. Tiazydowe leki moczopędne wpływają na mechanizm reabsorpcji elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków, w mniej więcej równych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazylu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reninowej osocza, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i dwuwęglanów z moczem i zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przypuszczalnie, poprzez blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, podawany jednocześnie irbesartan, wykazuje tendencje do zmniejszania utraty potasu związanej z tymi lekami moczopędnymi. Po podaniu hydrochlorotiazylu, nasilona diureza występuje po 2 godzinach, a maksymalne działanie występuje po około 4 godzinach, podczas gdy działanie utrzymuje się przez około 6-12 godzin.

Skojarzenie hydrochlorotiazylu i irbesartanu powoduje addytywne, zależne od dawki, w przedziale dawek terapeutycznych obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Dodanie 12,5 mg hydrochlorotiazylu do 300 mg irbesartanu, jeden raz na dobę u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan stosowany w monoterapii w dawce 300 mg, powodowało dalsze, skorygowane względem placebo, zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi o 6,1 mmHg (24 godziny po podaniu). Skojarzenie 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu powodowało całkowite, po odjęciu wartości placebo, redukcje ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 13,6/11,5 mm Hg.

Ograniczone dane kliniczne (7 z grupy 22 badanych pacjentów) wskazują, że pacjenci, u których nie udało się uzyskać kontroli ciśnienia przy zastosowaniu dawki 300 mg/12,5 mg, mogą odpowiadać na leczenie po zastosowaniu dawki 300 mg/25 mg. W tej grupie pacjentów efekt obniżający ciśnienie był obserwowany zarówno dla ciśnienia skurczowego (ang. *systolic blood pressure* - SBP), jak i rozkurczowego (ang. *diastolic blood pressure* - DBP) (odpowiednio 13,3 and 8,3 mm Hg).

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu powodowała obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego krwi, po odjęciu efektu placebo, średnio o 12,9/6,9 mmHg (24 godziny po podaniu). Maksymalne działanie występowało po 3-6 godzinach. Podczas ambulatoryjnego kontrolowania ciśnienia tętniczego krwi, podawanie w skojarzeniu 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu, jeden raz na dobę, powodowało konsekwentne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, utrzymujące się ponad 24 godziny ze średnim 24-godzinnym, po odjęciu efektu placebo, obniżeniem ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 15,8/10,0 mmHg. Podczas ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi efekty działania produktu CoAprovel 150 mg/12,5 mg na ciśnienie tętnicze, określone w końcu przedziału dawkowania i wyrażone w procentach maksymalnego obniżenia ciśnienia w tym przedziale wyniosły 100%. Efekty te oceniane w ten sam sposób, ale podczas przeprowadzania pomiarów ciśnienia w czasie wizyt w poradni, za pomocą aparatu z mankietem, wyniosły w przypadku produktu CoAprovel 150 mg/12,5 mg 68%, a w przypadku CoAprovel 300 mg/12,5 mg - 76%. W przypadku tych efektów określanych po 24 godzinach, nie obserwowano nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego na szczycie działania tych produktów, które podawane w odstępach 24-godzinnych zapewniały w tym przedziale dawkowania powtarzalne, bezpieczne i skuteczne obniżenie ciśnienia krwi.

U pacjentów, niedostatecznie kontrolowanych przez hydrochlorotiazyd stosowany w monoterapii, w dawce 25 mg, dodanie irbesartanu powodowało obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego, po uwzględnieniu efektu placebo średnio o 11,1/7,2 mmHg.

Działanie obniżające ciśnienie krwi irbesartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem jest widoczne po pierwszej dawce i jest wyraźne w ciągu 1-2 tygodni, z maksymalną skutecznością występującą po 6-8

tygodniach. W długoterminowych uzupełniających badaniach, skuteczność irbesartanu/hydrochlorotiazydu utrzymywała się przez ponad jeden rok. Chociaż, nie wykonano specyficznych badań dotyczących produktu CoAprovel, to nie obserwowano nadciśnienia z odbicia w przypadku irbesartanu ani hydrochlorotiazydu.

Nie badano wpływu skojarzenia irbesartanu z hydrochlorotiazydem na zachorowalność i umieralność. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko zachorowalności i umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie produktem CoAprovel w zależności od wieku i płci. Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci rasy czarnej z nadciśnieniem zdecydowanie słabiej odpowiadają na monoterapię irbesartanem. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg na dobę), odpowiedź na leczenie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej jest zbliżona do obserwowanej, u pacjentów rasy innej niż czarna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu CoAprovel w leczeniu początkowym ciężkiego nadciśnienia (definiowanego jako rozkurczowe ciśnienie tętnicze mierzone w pozycji siedzącej ≥ 110 mmHg (ang. *seated diastolic blood pressure* – SeDBP) oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z aktywną kontrolą, 8-tygodniowym badaniu w grupach równoległych. 697 pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawce 150 mg/12,5 mg lub do grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg. Po tygodniu podawania (zanim oceniono odpowiedź na mniejszą dawkę), pacjenci zaczęli otrzymywać odpowiednio irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawce 300 mg/25 mg albo irbesartan w dawce 300 mg.

58% pacjentów stanowił mężczyźni. Średni wiek pacjentów wynosił 52,5 roku, 13% pacjentów miało ≥ 65 roku życia, a 2% było ≥ 75 roku życia. Dwanaście procent (12%) pacjentów miało cukrzycę, 34% hiperlipidemię, a najczęściej występującą chorobą sercowo-naczyniową była stabilna dławica piersiowa (3,5% pacjentów).

Głównym celem badania było określenie odsetka pacjentów u których SeDBP w 5. tygodniu leczenia było pod kontrolą (SeDBP < 90 mmHg). SeDBP < 90 mmHg osiągnęło czterdzieści siedem procent (47,2%) pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone w porównaniu do 33,2% pacjentów otrzymujących irbesartan ($p = 0,0005$). Średnie wyjściowe ciśnienie krwi w obu badanych grupach wynosiło około 172/113 mmHg, a SeSBP (ang. *seated systolic blood pressure*)/SeDBP zmniejszyły się w piątym tygodniu odpowiednio o 30,8/24,0 mmHg i 21,1/19,3 mmHg dla grupy otrzymującej irbesartan/hydrochlorotiazyd i irbesartan ($p < 0,0001$).

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone był podobny do profilu działań niepożądanych u pacjentów, u których stosuje się monoterapię. W czasie 8-tygodniowego okresu leczenia nie wystąpiły przypadki omdlenia w obu badanych grupach. Stwierdzono wystąpienie niedociśnienia u 0,6% i 0% pacjentów, a u 2,8% i 3,1% pacjentów zawroty głowy jako działania niepożądane odpowiednio w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i monoterapię.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II. Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry:

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\,000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazydu i irbesartanu nie ma wpływu na farmakokinetykę każdego z produktów leczniczych.

Wchłanianie

Irbesartan i hydrochlorotiazyd są aktywne po podaniu doustnym i do swojej aktywności nie wymagają biotransformacji. Po podaniu doustnym produktu CoAprovel, bezwzględna biodostępność wynosi 60-80% i 50-80% odpowiednio dla irbesartanu i hydrochlorotiazydu. Pokarm nie wpływa na biodostępność produktu CoAprovel. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 1,5-2 godzinach po podaniu doustnym irbesartanu i po 1-2,5 godzinie w przypadku hydrochlorotiazydu.

Dystrybucja

Wiązanie irbesartanu z białkami osocza wynosi około 96%, z nieistotnym wiązaniem z elementami morfotycznymi krwi. Objętość dystrybucji irbesartanu wynosi 53-93 litry. Hydrochlorotiazyd jest wiązany z białkami osocza w 68%, a jego objętość dystrybucji wynosi 0,83-1,14 l/kg.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. Po dawkach większych niż 600 mg, obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznan. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3,0-3,5 ml/min. Okres półtrwania w fazie eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenia w stanie stacjonarnym w osoczu są osiągnięte w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania produktu raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania produktu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (< 20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże, nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i C_{max} irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednakże końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku. Średni okres półtrwania hydrochlorotiazydu wynosi prawdopodobnie 5-15 godzin.

Biotransformacja

Po podaniu doustnym lub dożylnym irbesartanu znakowanego ^{14}C wykazano, że 80-85% radioaktywności osocza przypada na nie zmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie, poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym, krążącym we krwi metabolitem jest glukuronian irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest najpierw utleniany przez enzym CYP29C cytochromu P450; udział izoenzymu CYP3A4 jest znikomy.

Eliminacja

Irbesartan i jego metabolity są eliminowane zarówno z żółcią, jak i przez nerki. Zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym znakowanego ^{14}C irbesartanu, około 20% radioaktywności występuje w moczu, a pozostała część w kale. Mniej niż 2% dawki jest wydalane z moczem jako nie zmieniony irbesartan. Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, ale zostaje szybko wydalony przez nerki. Co najmniej 61% dawki doustnej jest wydalane w postaci nie zmienionej w ciągu 24 godzin. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, ale nie przenika przez barierę krew-mózg i przenika do mleka.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie, parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Irbesartan nie jest usuwany przez hemodializę. Donoszono, że u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min, okres półtrwania hydrochlorotiazydu wydłuża się do 21 godzin.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Irbesartan/hydrochlorotiazyd

Potencjalną toksyczność po podaniu doustnym połączenia irbesartan/hydrochlorotiazyd oceniano u szczurów i makaków w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie obserwowano objawów działania toksycznego, które miałyby odniesienie do leczniczego stosowania produktu u ludzi. Następujące zmiany, obserwowane u szczurów i makaków, otrzymujących połączenie irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawkach: 10/10 i 90/90 mg/kg/dobę, obserwowano również podczas stosowania jednego z tych

dwóch produktów leczniczych w monoterapii i(lub) były wtórne do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi (nie obserwowano znaczących interakcji toksykologicznych):

- zmiany w nerkach, charakteryzujące się nieznacznym zwiększeniem stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, i rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek, które są bezpośrednią konsekwencją oddziaływania irbesartanu na układ renina-angiotensyna;
- nieznaczne zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt);
- w badaniu toksyczności trwającym 6 miesięcy, w którym stosowano irbesartan w dawce 90 mg/kg/dobę, hydrochlorotiazyd w dawce 90 mg/kg/dobę i irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawce 10/10 mg/kg/dobę u kilku szczurów obserwowano odbarwienie, owrzodzenie i ogniskową martwicę błony śluzowej żołądka. Zmian tych nie obserwowano u makaków;
- zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi spowodowane przez hydrochlorotiazyd, któremu częściowo zapobiegało jednoczesne stosowanie irbesartanu.

Większość z wymienionych powyżej działań wydaje się być skutkiem farmakologicznej aktywności irbesartanu (blokowanie indukowanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzeniem komórek wytwarzających reninę) i występuje także w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny. Te dane wydają się nie mieć odniesienia do terapeutycznych dawek irbesartanu/hydrochlorotiazynu stosowanych u ludzi.

U szczurów nie stwierdzono działania teratogenne irbesartanu/hydrochlorotiazynu podawanych jednocześnie w dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. W badaniach na zwierzętach nie oceniano działania na płodność irbesartanu/hydrochlorotiazynu, stosowanych jednocześnie, gdyż nie ma danych o niekorzystnym wpływie na płodność u zwierząt lub u ludzi zarówno dotyczących irbesartanu, jaki i hydrochlorotiazynu, stosowanych w monoterapii. Jakkolwiek, inny antagonist receptoru angiotensyny II, stosowany w monoterapii wpływał na płodność badanych zwierząt. Zmiany te obserwowano również podczas stosowania mniejszych dawek tego antagonisty angiotensyny II, gdy podawano go jednocześnie z hydrochlorotiazynem.

Nie ma dowodów wskazujących na mutagenność lub klastogenność podczas stosowania irbesartanu/hydrochlorotiazynu. W badaniach na zwierzętach, nie oceniano działania rakotwórczego skojarzenia irbesartanu i hydrochlorotiazynu.

Irbesartan

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu, w dawkach istotnych klinicznie. W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu (≥ 250 mg/kg/dobę u szczurów i ≥ 100 mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki (≥ 500 mg/kg/dobę) irbesartanu powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania produktu leczniczego, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce ≥ 90 mg/kg/dobę, u makaków w dawce ≥ 10 mg/kg/dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. W przypadku terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność oraz rakotwórczość.

W badaniach na szczurach płci męskiej i żeńskiej nie obserwowano wpływu na płodność oraz wydajność rozmnażania, nawet po podaniu dawek doustnych irbesartanu powodujących pewne objawy toksyczności u rodzica (od 50 do 650 mg/kg/dobę), w tym zgon po największych dawkach. Nie odnotowano znaczącego działania na liczbę ciałek żółtych, implantacji zarodka lub żywych płodów. Irbesartan nie miał wpływu na przeżycie, rozwój lub rozmnażanie potomstwa. Badania na

zwierzętach wskazują, że znakowany izotopowo irbesartan jest wykrywany w płodach szczura i królika. Irbesartan przenika do mleka karmiących szczurów.

Badania na zwierzętach z irbesartanem wykazały przemijające działanie toksyczne (poszerzenie miedniczek nerkowych, wodniak moczowodu lub obrzęk podskórny) u szczurzych płodów, które ustępowało po urodzeniu. U królików, poronienia lub wczesne resorpcje płodów odnotowano po dawkach powodujących znaczącą toksyczość u ciężarnych samic, w tym śmiertelność. Nie obserwowano działania teratogennego u szczura i królika.

Hydrochlorotiazyd

Istnieją niejednoznaczne dane o jego genotoksyczności i rakotwórczości zaobserwowane w niektórych modelach doświadczalnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Hypromeloza

Krzemionka koloidalna

Magnezu stearynian

Powłoczka:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek

Makrogol 3000

Żelaza tlenek czerwony i żółty

Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko zawierające 14 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 28 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 30 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 56 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 84 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 90 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 98 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 56 x 1 tabletkę powlekana, w blisterach perforowanych PVC/PVDC/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 15 października 1998
Data przedłużenia pozwolenia: 15 października 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana zawiera 89,5 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

barwy brzoskwiowej, obustronnie wypukła, owalna, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2876 po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Ten złożony produkt, o ustalonej dawce wskazany jest u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane przez irbesartan lub hydrochlorotiazyn stosowane w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

CoAprovel może być stosowany jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku.

Może być zalecane dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. irbesartanu lub hydrochlorotiazynu).

Kiedy należy rozważyć klinicznie uzasadnione, przejście z monoterapii na stosowanie produktu złożonego o ustalonej dawce:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane przez stosowany w monoterapii hydrochlorotiazyn lub irbesartan w dawce 150 mg;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan w dawce 300 mg lub produkt CoAprovel 150 mg/12,5 mg;
- CoAprovel 300 mg/25 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Nie zaleca się stosowania większych dawek niż 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazynu jeden raz na dobę. W razie potrzeby, CoAprovel może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, CoAprovel nie jest zalecany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). W tej populacji pacjentów zalecane jest stosowanie diuretyków pętlowych zamiast tiazydowych leków moczopędnych. Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

CoAprovel nie jest wskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu CoAprovel (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu CoAprovel u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu CoAprovel u dzieci i młodzieży, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne substancje, pochodne sulfonamidów (hydrochlorotiazyd należy do pochodnych sulfonamidów).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, żółciowa marskość wątroby i cholestaza.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego CoAprovel z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie tętnicze - Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową: stosowanie produktu CoAprovel rzadko było związane z objawowym niedociśnieniem tętniczym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nie obciążonych innymi czynnikami ryzyka wystąpienia niedociśnienia. Objawowe niedociśnienie tętnicze może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i(lub) niedoborem sodu, spowodowanymi intensywnym leczeniem moczopędnym, ograniczeniem podaży soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Takie stany powinny zostać wyrównane przed rozpoczęciem leczenia produktem CoAprovel.

Zwężenie tętnicy nerkowej - Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II. Chociaż nie udokumentowano podobnego

działania produktu CoAprovel, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania produktu CoAprovel u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia: potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. Brak doświadczeń w stosowaniu produktu CoAprovel u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu CoAprovel u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Azotemia związana ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych może wystąpić u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min, nie jest wymagane dostosowanie dawkowania. Jednakże, u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) należy ostrożnie stosować ten złożony produkt o ustalonej dawce.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS*): istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi*), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers, ARB*) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą spowodować wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem produktu CoAprovel u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory: podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego, nie zaleca się stosowania produktu CoAprovel.

Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy: leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy. Irbesartan może wywoływać hipoglikemię, szczególnie u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów leczonych insuliną lub lekami przeciwcukrzycowymi należy rozważyć odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi; może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych, kiedy wskazane jest ich podawanie (patrz punkt 4.5).

Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w preparacie CoAprovel, zgłaszano, że te działania były minimalne lub nie występowały. U niektórych pacjentów w czasie leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może wystąpić hiperurykemia lub napad dny moczanowej.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej: jak u każdego pacjenta leczonego lekami moczopędnymi, należy we właściwych odstępach czasu oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy krwi.

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna). Objawy ostrzegawcze zaburzeń wodno-elektrolitowych to suchość w jamie ustnej, wzmożone pragnienie, osłabienie, śpiączka, senność, niepokój ruchowy, bóle lub skurcze mięśni, osłabienie siły mięśniowej, niedociśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty.

Chociaż hipokaliemia może wystąpić podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, to leczenie skojarzone z irbesartanem może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną lekami moczopędnymi. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów ze wzmożoną diurezą, u pacjentów przyjmujących doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów i u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami lub ACTH. Z drugiej strony, irbesartan, składnik produktu CoAprovel, może powodować hiperkaliemię, zwłaszcza w przypadku, gdy występuje zaburzenie czynności nerek i(lub) niewydolność serca i cukrzyca. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów z grupy ryzyka. Należy ostrożnie stosować z produktem CoAprovel leki moczopędne oszczędzające potas, produkty uzupełniające potas oraz substytuty soli kuchennej zawierające potas (patrz punkt 4.5).

Nie ma dowodów na to, że irbesartan mógłby zmniejszać lub zapobiegać występowaniu hiponatremii indukowanej lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest na ogół niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przemijające i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi, podczas gdy nie występują zaburzenia gospodarki wapniowej. Znaczna hiperkalcemia może być dowodem utajonej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzeniem badań czynności przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydowych leków moczopędnych.

Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne powodują zwiększenie wydalania magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezмии.

Lit: nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu CoAprovel (patrz punkt 4.5).

Testy antydopingowe: hydrochlorotiazyd obecny w tym produkcie leczniczym może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

Uwagi ogólne: u pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ, związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca, może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii lub astmy oskrzelowej w wywiadzie, ale wystąpienie tych reakcji jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z tymi schorzeniami w wywiadzie.

Donoszono o zaostrzeniu lub uaktywnieniu się tocznia rumieniowatego podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych.

Obserwowano przypadki nadwrażliwości na światło po podaniu tiazydowych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). Jeśli nadwrażliwość na światło wystąpi w czasie leczenia, zaleca się zaprzestanie leczenia. W przypadku konieczności ponownego podania leków moczopędnych, zaleca się ochronę powierzchni ciała narażonych na słońce lub sztuczne promieniowanie UVA.

Ciąża: nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Wysiłek naczyniówkowy, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra zamykającego się kąta: produkty lecznicze zawierające sulfonamidy lub pochodne sulfonamidów mogą powodować reakcje idiosynkratyczne, objawiające się wysiękiem naczyniówkowym z ograniczeniem pola widzenia, tymczasową krótkowzrocznością oraz ostrą jaskrą zamykającego się kąta. Chociaż hydrochlorotiazyd jest sulfonamidem, do tej pory zaobserwowano jedynie odosobnione przypadki ostrej jaskry zamykającego się kąta dla hydrochlorotiazydu. Objawy obejmują ostry początek zmniejszenia ostrości wzroku lub ból oka, i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamykającego się kąta może prowadzić do całkowitej utraty wzroku. W pierwszym etapie leczenia należy najszybciej jak to tylko możliwe zaprzestać stosowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje zaburzone, należy rozważyć niezwłoczne podanie leków lub leczenie chirurgiczne. Występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicylinę mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamykającego się kąta (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze:

Tabletka powlekana produktu leczniczego CoAprovel 300 mg/12,5 mg zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Tabletka powlekana produktu leczniczego CoAprovel 300 mg/12,5 mg zawiera sól. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić CoAprovel i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe: przeciwnadciśnieniowe działanie produktu CoAprovel może być nasilone przez jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych. Irbesartan i hydrochlorotiazyd (w dawkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazydu) były bezpiecznie stosowane z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w tym z antagonistami kanału wapniowego i beta-adrenolitykami. Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych w przypadku rozpoczęcia terapii irbesartanem z lub bez tiazydowych leków moczopędnych, może powodować zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowych i ryzyko wystąpienia niedociśnienia, jeżeli zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa nie zostanie przedtem wyrównana (patrz punkt 4.4).

Preparaty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE: dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Lit: donoszono o występowaniu przemijającego zwiększenia stężenia litu w surowicy i jego toksyczności, podczas jednoczesnego podawaniu litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Dotychczas bardzo rzadko donoszono o podobnym działaniu w przypadku stosowania irbesartanu. Ponadto, tiazydowe leki moczopędne powodują zmniejszenie klirensu nerkowego litu i dlatego podczas leczenia produktem CoAprovel może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego, jednoczesne stosowanie litu i produktu CoAprovel nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu: działanie hydrochlorotiazydu powodujące utratę potasu jest zmniejszane przez oszczędzające potas działanie irbesartanu. Jednakże, to działanie hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy, mogłoby być nasilone przez inne produkty lecznicze powodujące utratę potasu i hipokaliemię (np. inne leki moczopędne nasilające wydalanie potasu z moczem, środki przeczyszczające, amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G sodową). Z drugiej strony, z doświadczeń ze stosowaniem innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie produktów leczniczych moczopędnych oszczędzających potas, produktów uzupełniających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy (np. sól sodowa heparyny), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów zagrożonych utratą potasu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi: zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi w przypadku, gdy CoAprovel jest podawany z produktami leczniczymi, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartmyczne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. To połączenie powinno być stosowane z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć

monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnej terapii oraz okresowo w późniejszym czasie.

Repaglinid: irbesartan ma potencjał do hamowania OATP1B1 (ang. organic anion transporting polypeptide B1). W badaniu klinicznym odnotowano, że irbesartan, podawany 1 godzinę przed repaglinidem zwiększał C_{max} i AUC repaglinidu (substratu OATP1B1) odpowiednio 1,8-krotnie i 1,3-krotnie. W innym badaniu nie odnotowano żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych, gdy oba leki były podawane jednocześnie. Dlatego może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, takich jak repaglinid (patrz punkt 4.4).

Informacje dodatkowe na temat interakcji irbesartanu: w badaniach klinicznych hydrochlorotiazyd nie wpływa na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamienych farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji po jednoczesnym stosowaniu irbesartanu i warfaryny, produktu leczniczego metabolizowanego przez CYP2C9. Nie badano wpływu induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, na farmakokinetykę irbesartanu. Farmakokinetyka digoksyny nie zmieniła się po podaniu irbesartanu.

Informacje dodatkowe dotyczące interakcji hydrochlorotiazylu: podczas jednoczesnego podawania następujące produkty lecznicze mogą powodować interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi:

Alkohol: może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej;

Produkty lecznicze przeciwcukrzycowe (produkty lecznicze doustne i insulina): może być wymagane dostosowanie dawki produktów leczniczych przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4);

Żywiec Kolestyramina i Kolestypol: wchłanianie hydrochlorotiazylu jest zaburzone w obecności żywiec jonowymiennych. CoAprovel należy zażywać co najmniej jedną godzinę przed lub cztery godziny po zażyciu tych leków.

Kortykosteroidy, ACTH: może wystąpić nasilenie utraty elektrolitów, zwłaszcza hipokaliemia;

Glikozydy naparstnicy: spowodowana tiazydowymi lekami moczopędnymi hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja wystąpieniu zaburzeń rytmu serca, indukowanych przez naparstnicę (patrz punkt 4.4);

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: u niektórych pacjentów, podawanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego może zmniejszać moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe działanie tiazydowych leków moczopędnych;

Aminy presyjne (np. noradrenalina): skuteczność amin presyjnych może być zmniejszona, ale nie w stopniu wykluczającym ich stosowanie;

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna): hydrochlorotiazyl może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe;

Produkty lecznicze przeciwdnawe: ponieważ hydrochlorotiazyl może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, może zaistnieć konieczność dostosowania dawek produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dny moczanowej. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol;

Sole wapnia: tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy krwi z powodu zmniejszenia jego wydalania. W przypadku konieczności przepisania pacjentowi produktów uzupełniających wapń lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi i odpowiednio dostosować dawkowanie wapnia;

Karbamazepina: jednoczesne stosowanie karbamazepiny oraz hydrochlorotiazydu niesie za sobą ryzyko wystąpienia objawowej hiponatremii. Podczas takiej terapii należy kontrolować stężenie elektrolitów. W miarę możliwości należy zastosować inną grupę leków moczopędnych;

Inne interakcje: tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu. Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, beperyden) mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych poprzez zmniejszenie perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienie opróżniania żołądka. Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych podawaniem amantadyny. Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać nerkowe wydalanie produktów leczniczych cytotoksycznych (np. cyklofosamid, metotreksat) i nasilać ich hamujące działanie na szpik kostny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs)

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonisty receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w okresie ciąży jest ograniczone, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może pogarszać przepływ płodowo - łożyskowy oraz może wywoływać u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego czy stanu przedrzucawkowego z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i łożyskowej hypoperfuzji, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w nadciśnieniu pierwotnym u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, gdzie nie jest możliwe zastosowanie innego leczenia.

Ponieważ CoAprovel zawiera hydrochlorotiazyd, nie zaleca się jego stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Zmiana na odpowiednie, alternatywne leczenie powinna być przeprowadzona przed planowaną ciążą.

Karmienie piersią

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs)

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu CoAprovel w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Nie wiadomo czy irbesartan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie irbesartanu lub jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka matki w małych ilościach. Tiazydy w dużych dawkach powodując nasiloną diurezę mogą hamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu CoAprovel w trakcie karmienia piersią. Jeśli CoAprovel jest stosowany podczas karmienia piersią, dawka powinna być możliwie najmniejsza.

Płodność

Irbesartan nie miał wpływu na płodność leczonych szczurów oraz ich potomstwa do wielkości dawek wywołujących pierwsze objawy toksyczności u rodzica (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby CoAprovel wywierał wpływ na te zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy wziąć pod uwagę, że czasami podczas leczenia nadciśnienia tętniczego mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie znużenia.

4.8 Działania niepożądane

Skojarzenie irbesartan/hydrochlorotiazyd

Spośród 898 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących różne dawki irbesartanu/hydrochlorotiazidu (zakres: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) w badaniach kontrolowanych placebo, u 29,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (5,6%), zmęczenie (4,9%), nudności/wymioty (1,8%) i zaburzenia w oddawaniu moczu (1,4%). Oprócz tego w badaniach często obserwowano zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) (2,3%), aktywności kinazy kreatynowej (1,7%) i stężenia kreatyniny (1,1%).

W tabeli 1. zebrano zdarzenia niepożądane zgłoszone spontanicznie oraz obserwowane w badaniach kontrolowanych placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz zebrane z raportów spontanicznych

<i>Badania diagnostyczne:</i>	Często:	zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN), kreatyniny i aktywności kinazy kreatynowej
	Niezbyt często:	zmniejszenie stężenia potasu i sodu w surowicy
<i>Zaburzenia serca:</i>	Niezbyt często:	omdlenia, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, obrzęki
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	Często:	zawroty głowy
	Niezbyt często:	ortostatyczne zawroty głowy
	Nieznana:	bóle głowy
<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>	Nieznana:	szumy uszne
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Nieznana:	kaszel
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	Często:	nudności/wymioty
	Niezbyt często:	biegunka
	Nieznana:	dyspepsja, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	Często:	zaburzenia w oddawaniu moczu
	Nieznana:	zaburzenie czynności nerek, w tym pojedyncze przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	Niezbyt często:	obrzęki kończyn
	Nieznana:	bóle stawowe, bóle mięśniowe
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	Nieznana:	hiperkaliemia
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	Niezbyt często:	nagłe zaczerwienienie twarzy
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Często:	znużenie
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	Nieznana:	reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	Niezbyt często:	żółtaczka
	Nieznana:	zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>	Niezbyt często:	zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido

Informacje dodatkowe dotyczące poszczególnych składników produktu: oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej, które dotyczą produktu złożonego, inne działania niepożądane, poprzednio zgłaszane dla każdego ze składników osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu CoAprovel. W tabelach 2. i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu CoAprovel.

Tabela 2: Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego irbesartanu		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Niezbýt często:	bóle w klatce piersiowej
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Nieznana:	niedokrwistość, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nieznana:	reakcja anafilaktyczna, w tym wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Nieznana:	hipoglikemia

Table 3: Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego hydrochlorotiazynu		
<i>Badania diagnostyczne:</i>	Nieznana:	zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hipokaliemia i hiponatremia, patrz patrz 4.4), hiperurykemia, glikozuria, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi.
<i>Zaburzenia serca:</i>	Nieznana:	zaburzenia rytmu serca
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	Nieznana:	niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	Nieznana:	Zawroty głowy, parestezje, uczucie pustki w głowie, niepokój
<i>Zaburzenia oka:</i>	Nieznana:	przemijające niewyraźne widzenie, widzenie w żółtych barwach, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra zamykającego się kąta, wysięk naczyniówkowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Bardzo rzadko: Nieznana:	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4) zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	Nieznana:	zapalenie trzustki, jadłowstręt, biegunka, zaparcie, podrażnienie żołądka, zapalenia ślinianki, utrata apetytu
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	Nieznana:	śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	Nieznana:	reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroliza naskórka, zapalenie naczyń martwicze (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry), reakcje typu skórniego tocznia rumieniowatego, uczynnienie skórniego tocznia rumieniowatego, reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki:</i>	Nieznana:	osłabienie mięśniowe, skurcze mięśni
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	Nieznana:	niedociśnienie tętnicze związane ze zmianą pozycji ciała
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Nieznana:	gorączka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	Nieznana:	żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką zastoinową)
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	Nieznana:	depresja, zaburzenia snu
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	Nieznana:	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnkomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Działania niepożądane hydrochlorotiazydu zależne od dawki (szczególnie zaburzenia elektrolitowe) mogą nasilać się ze wzrostem dawki hydrochlorotiazydu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu CoAprovel. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy zastosować ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu jaki upłynął od zażycia produktu oraz nasilenia objawów. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i(lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania może być korzystne podanie węgla aktywowanego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy pacjenta ułożyć w pozycji leżącej i szybko podać elektrolity oraz płyny uzupełniające objętość wewnątrznaczyniową.

Należy spodziewać się, że najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania irbesartanu jest niedociśnienie tętnicze i tachykardia, może także wystąpić bradykardia.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu jest związane z utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnieniem, spowodowanym nadmierną diurezą. Najczęstszymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i(lub) nasilać zaburzenia rytmu serca, związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naporstnicy lub niektórych produktów leczniczych przeciwartmicyznych.

Irbesartan nie jest usuwany z organizmu przez hemodializę. Nie ustalono, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd jest usuwany z organizmu przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, preparaty złożone,
Kod ATC: C09DA04.

Mechanizm działania

CoAprovel jest produktem złożonym, zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, irbesartan i tiazydowy lek moczopędny, hydrochlorotiazyd. Skojarzenie tych składników wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze krwi w większym stopniu, niż każdy z tych składników oddzielnie.

Irbesartan jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym, selektywnym antagonistą receptorów angiotensyny II (podtyp AT1). Uważa się, że irbesartan poprzez receptor AT1 blokuje wszystkie działania angiotensyny II, niezależnie od źródła lub drogi syntezy angiotensyny II. Selektywny

antagonizm wobec receptorów angiotensyny II (AT1) powoduje zwiększenie stężenia w osoczu reniny i angiotensyny II oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu. U pacjentów, bez czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki elektrolitowej, irbesartan, w dawkach terapeutycznych, nie wpływa znacząco na stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 4.5). Irbesartan nie hamuje działania ACE (kininaza II), enzymu, który wytwarza angiotensynę II, a także rozkłada bradykininę do nieczynnych metabolitów. Irbesartan nie wymaga aktywacji metabolicznej do swojej aktywności.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydowych leków moczopędnych nie jest do końca poznany. Tiazydowe leki moczopędne wpływają na mechanizm reabsorpcji elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków, w mniej więcej równych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazylu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reninowej osocza, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i dwuwęglanów z moczem i zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przypuszczalnie, poprzez blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, podawany jednocześnie irbesartan, wykazuje tendencje do zmniejszania utraty potasu związanej z tymi lekami moczopędnymi. Po podaniu hydrochlorotiazylu, nasilona diureza występuje po 2 godzinach, a maksymalne działanie występuje po około 4 godzinach, podczas gdy działanie utrzymuje się przez około 6-12 godzin.

Skojarzenie hydrochlorotiazylu i irbesartanu powoduje addytywne, zależne od dawki, w przedziale dawek terapeutycznych obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Dodanie 12,5 mg hydrochlorotiazylu do 300 mg irbesartanu, jeden raz na dobę u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan stosowany w monoterapii w dawce 300 mg, powodowało dalsze, skorygowane względem placebo, zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi o 6,1 mmHg (24 godziny po podaniu). Skojarzenie 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu powodowało całkowite, po odjęciu wartości placebo, redukcje ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 13,6/11,5 mm Hg.

Ograniczone dane kliniczne (7 z grupy 22 badanych pacjentów) wskazują, że pacjenci, u których nie udało się uzyskać kontroli ciśnienia przy zastosowaniu dawki 300 mg/12,5 mg, mogą odpowiadać na leczenie po zastosowaniu dawki 300 mg/25 mg. W tej grupie pacjentów efekt obniżający ciśnienie był obserwowany zarówno dla ciśnienia skurczowego (ang. *systolic blood pressure* - SBP), jak i rozkurczowego (ang. *diastolic blood pressure* - DBP) (odpowiednio 13,3 and 8,3 mm Hg).

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu powodowała obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego krwi, po odjęciu efektu placebo, średnio o 12,9/6,9 mmHg (24 godziny po podaniu). Maksymalne działanie występowało po 3-6 godzinach. Podczas ambulatoryjnego kontrolowania ciśnienia tętniczego krwi, podawanie w skojarzeniu 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu, jeden raz na dobę, powodowało konsekwentne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, utrzymujące się ponad 24 godziny ze średnim 24-godzinnym, po odjęciu efektu placebo, obniżeniem ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 15,8/10,0 mmHg. Podczas ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi efekty działania produktu CoAprovel 150 mg/12,5 mg na ciśnienie tętnicze, określone w końcu przedziału dawkowania i wyrażone w procentach maksymalnego obniżenia ciśnienia w tym przedziale wyniosły 100%. Efekty te oceniane w ten sam sposób, ale podczas przeprowadzania pomiarów ciśnienia w czasie wizyt w poradni, za pomocą aparatu z mankietem, wynosiły w przypadku produktu CoAprovel 150 mg/12,5 mg 68%, a w przypadku CoAprovel 300 mg/12,5 mg - 76%. W przypadku tych efektów określanych po 24 godzinach, nie obserwowano nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego na szczycie działania tych produktów, które podawane w odstępach 24-godzinnych zapewniały w tym przedziale dawkowania powtarzalne, bezpieczne i skuteczne obniżenie ciśnienia krwi.

U pacjentów, niedostatecznie kontrolowanych przez hydrochlorotiazyd stosowany w monoterapii, w dawce 25 mg, dodanie irbesartanu powodowało obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego, po uwzględnieniu efektu placebo średnio o 11,1/7,2 mmHg.

Działanie obniżające ciśnienie krwi irbesartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem jest widoczne po pierwszej dawce i jest wyraźne w ciągu 1-2 tygodni, z maksymalną skutecznością występującą po 6-8

tygodniach. W długoterminowych uzupełniających badaniach, skuteczność irbesartanu/hydrochlorotiazydu utrzymywała się przez ponad jeden rok. Chociaż, nie wykonano specyficznych badań dotyczących produktu CoAprovel, to nie obserwowano nadciśnienia z odbicia w przypadku irbesartanu ani hydrochlorotiazydu.

Nie badano wpływu skojarzenia irbesartanu z hydrochlorotiazydem na zachorowalność i umieralność. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko zachorowalności i umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie produktem CoAprovel w zależności od wieku i płci. Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci rasy czarnej z nadciśnieniem zdecydowanie słabiej odpowiadają na monoterapię irbesartanem. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg na dobę), odpowiedź na leczenie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej jest zbliżona do obserwowanej, u pacjentów rasy innej niż czarna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu CoAprovel w leczeniu początkowym ciężkiego nadciśnienia (definiowanego jako rozkurczowe ciśnienie tętnicze mierzone w pozycji siedzącej ≥ 110 mmHg (ang. *seated diastolic blood pressure* – SeDBP) oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z aktywną kontrolą, 8-tygodniowym badaniu w grupach równoległych. 697 pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawce 150 mg/12,5 mg lub do grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg. Po tygodniu podawania (zanim oceniono odpowiedź na mniejszą dawkę), pacjenci zaczęli otrzymywać odpowiednio irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawce 300 mg/25 mg albo irbesartan w dawce 300 mg.

58% pacjentów stanowił mężczyźni. Średni wiek pacjentów wynosił 52,5 roku, 13% pacjentów miało ≥ 65 roku życia, a 2% było ≥ 75 roku życia. Dwanaście procent (12%) pacjentów miało cukrzycę, 34% hiperlipidemię, a najczęściej występującą chorobą sercowo-naczyniową była stabilna dławica piersiowa (3,5% pacjentów).

Głównym celem badania było określenie odsetka pacjentów u których SeDBP w 5. tygodniu leczenia było pod kontrolą (SeDBP < 90 mmHg). SeDBP < 90 mmHg osiągnęło czterdzieści siedem procent (47,2%) pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone w porównaniu do 33,2% pacjentów otrzymujących irbesartan ($p = 0,0005$). Średnie wyjściowe ciśnienie krwi w obu badanych grupach wynosiło około 172/113 mmHg, a SeSBP (ang. *seated systolic blood pressure*)/SeDBP zmniejszyły się w piątym tygodniu odpowiednio o 30,8/24,0 mmHg i 21,1/19,3 mmHg dla grupy otrzymującej irbesartan/hydrochlorotiazyd i irbesartan ($p < 0,0001$).

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone był podobny do profilu działań niepożądanych u pacjentów, u których stosuje się monoterapię. W czasie 8-tygodniowego okresu leczenia nie wystąpiły przypadki omdlenia w obu badanych grupach. Stwierdzono wystąpienie niedociśnienia u 0,6% i 0% pacjentów, a u 2,8% i 3,1% pacjentów zawroty głowy jako działania niepożądane odpowiednio w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i monoterapię.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II. Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkalemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry:

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 1 724 626 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50 000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25 000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100 000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazydu i irbesartanu nie ma wpływu na farmakokinetykę każdego z produktów leczniczych.

Wchłanianie

Irbesartan i hydrochlorotiazyd są aktywne po podaniu doustnym i do swojej aktywności nie wymagają biotransformacji. Po podaniu doustnym produktu CoAprovel, bezwzględna biodostępność wynosi 60-80% i 50-80% odpowiednio dla irbesartanu i hydrochlorotiazydu. Pokarm nie wpływa na biodostępność produktu CoAprovel. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 1,5-2 godzinach po podaniu doustnym irbesartanu i po 1-2,5 godzinie w przypadku hydrochlorotiazydu.

Dystrybucja

Wiązanie irbesartanu z białkami osocza wynosi około 96%, z nieistotnym wiązaniem z elementami morfotycznymi krwi. Objętość dystrybucji irbesartanu wynosi 53-93 litry. Hydrochlorotiazyd jest wiązany z białkami osocza w 68%, a jego objętość dystrybucji wynosi 0,83-1,14 l/kg.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. Po dawkach większych niż 600 mg, obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznan. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3,0-3,5 ml/min. Okres półtrwania w fazie eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenia w stanie stacjonarnym w osoczu są osiągnięte w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania produktu raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania produktu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (< 20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże, nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i C_{max} irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednakże końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku. Średni okres półtrwania hydrochlorotiazydu wynosi prawdopodobnie 5-15 godzin.

Biotransformacja

Po podaniu doustnym lub dożylnym irbesartanu znakowanego ^{14}C wykazano, że 80-85% radioaktywności osocza przypada na nie zmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie, poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym, krążącym we krwi metabolitem jest glukuronian irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest najpierw utleniany przez enzym CYP29C cytochromu P450; udział izoenzymu CYP3A4 jest znikomy.

Eliminacja

Irbesartan i jego metabolity są eliminowane zarówno z żółcią, jak i przez nerki. Zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym znakowanego ^{14}C irbesartanu, około 20% radioaktywności występuje w moczu, a pozostała część w kale. Mniej niż 2% dawki jest wydalane z moczem jako nie zmieniony irbesartan. Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, ale zostaje szybko wydalony przez nerki. Co najmniej 61% dawki doustnej jest wydalane w postaci nie zmienionej w ciągu 24 godzin. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, ale nie przenika przez barierę krew-mózg i przenika do mleka.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie, parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Irbesartan nie jest usuwany przez hemodializę. Donoszono, że u pacjentów z klirens kreatyniny < 20 ml/min, okres półtrwania hydrochlorotiazydu wydłuża się do 21 godzin.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Irbesartan/hydrochlorotiazyd

Potencjalną toksyczność po podaniu doustnym połączenia irbesartan/hydrochlorotiazyd oceniano u szczurów i makaków w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie obserwowano objawów działania toksycznego, które miałyby odniesienie do leczniczego stosowania produktu u ludzi. Następujące zmiany, obserwowane u szczurów i makaków, otrzymujących połączenie irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawkach: 10/10 i 90/90 mg/kg/dobę, obserwowano również podczas stosowania jednego z tych

dwóch produktów leczniczych w monoterapii i(lub) były wtórne do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi (nie obserwowano znaczących interakcji toksykologicznych):

- zmiany w nerkach, charakteryzujące się nieznacznym zwiększeniem stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, i rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek, które są bezpośrednią konsekwencją oddziaływania irbesartanu na układ renina-angiotensyna;
- nieznaczne zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt);
- w badaniu toksyczności trwającym 6 miesięcy, w którym stosowano irbesartan w dawce 90 mg/kg/dobę, hydrochlorotiazyd w dawce 90 mg/kg/dobę i irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawce 10/10 mg/kg/dobę u kilku szczurów obserwowano odbarwienie, owrzodzenie i ogniskową martwicę błony śluzowej żołądka. Zmian tych nie obserwowano u makaków;
- zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi spowodowane przez hydrochlorotiazyd, któremu częściowo zapobiegało jednoczesne stosowanie irbesartanu.

Większość z wymienionych powyżej działań wydaje się być skutkiem farmakologicznej aktywności irbesartanu (blokowanie indukowanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzeniem komórek wytwarzających reninę) i występuje także w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny. Te dane wydają się nie mieć odniesienia do terapeutycznych dawek irbesartanu/hydrochlorotiazynu stosowanych u ludzi.

U szczurów nie stwierdzono działania teratogenne irbesartanu/hydrochlorotiazynu podawanych jednocześnie w dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. W badaniach na zwierzętach nie oceniano działania na płodność irbesartanu/hydrochlorotiazynu, stosowanych jednocześnie, gdyż nie ma danych o niekorzystnym wpływie na płodność u zwierząt lub u ludzi zarówno dotyczących irbesartanu, jaki i hydrochlorotiazynu, stosowanych w monoterapii. Jakkolwiek, inny antagonist receptoru angiotensyny II, stosowany w monoterapii wpływał na płodność badanych zwierząt. Zmiany te obserwowano również podczas stosowania mniejszych dawek tego antagonisty angiotensyny II, gdy podawano go jednocześnie z hydrochlorotiazynem.

Nie ma dowodów wskazujących na mutagenność lub klastogenność podczas stosowania irbesartanu/hydrochlorotiazynu. W badaniach na zwierzętach, nie oceniano działania rakotwórczego skojarzenia irbesartanu i hydrochlorotiazynu.

Irbesartan

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu, w dawkach istotnych klinicznie. W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu (≥ 250 mg/kg/dobę u szczurów i ≥ 100 mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki (≥ 500 mg/kg/dobę) irbesartanu powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania produktu leczniczego, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce ≥ 90 mg/kg/dobę, u makaków w dawce ≥ 10 mg/kg/dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. W przypadku terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność oraz rakotwórczość.

W badaniach na szczurach płci męskiej i żeńskiej nie obserwowano wpływu na płodność oraz wydajność rozmnażania, nawet po podaniu dawek doustnych irbesartanu powodujących pewne objawy toksyczności u rodzica (od 50 do 650 mg/kg/dobę), w tym zgon po największych dawkach. Nie odnotowano znaczącego działania na liczbę ciałek żółtych, implantacji zarodka lub żywych płodów. Irbesartan nie miał wpływu na przeżycie, rozwój lub rozmnażanie potomstwa. Badania na

zwierzętach wskazują, że znakowany izotopowo irbesartan jest wykrywany w płodach szczura i królika. Irbesartan przenika do mleka karmiących szczurów.

Badania na zwierzętach z irbesartanem wykazały przemijające działanie toksyczne (poszerzenie miedniczek nerkowych, wodniak moczowodu lub obrzęk podskórny) u szczurzych płodów, które ustępowało po urodzeniu. U królików, poronienia lub wczesne resorpcje płodów odnotowano po dawkach powodujących znaczącą toksyczość u ciężarnych samic, w tym śmiertelność. Nie obserwowano działania teratogennego u szczura i królika.

Hydrochlorotiazyd

Istnieją niejednoznaczne dane o jego genotoksyczności i rakotwórczości zaobserwowane w niektórych modelach doświadczalnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Hypromeloza

Krzemionka koloidalna

Magnezu stearynian

Powłoczka:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek

Makrogol 3000

Żelaza tlenek czerwony i żółty

Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko zawierające 14 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 28 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 30 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 56 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 84 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 90 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 98 tabletek powlekanych, w blistrach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 56 x 1 tabletkę powlekana, w blisterach perforowanych PVC/PVDC/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 15 października 1998
Data przedłużenia pozwolenia: 15 października 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CoAprovel 300 mg/25 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg irbesartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana zawiera 53,3 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

barwy różowej, obustronnie wypukła, owalna, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2788 po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Ten złożony produkt, o ustalonej dawce wskazany jest u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane przez irbesartan lub hydrochlorotiazyd stosowane w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

CoAprovel może być stosowany jeden raz na dobę, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku.

Może być zalecane dostosowanie dawki poszczególnych składników (tj. irbesartanu lub hydrochlorotiazydu).

Kiedy należy rozważyć klinicznie uzasadnione, przejście z monoterapii na stosowanie produktu złożonego o ustalonej dawce:

- CoAprovel 150 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest odpowiednio kontrolowane przez stosowany w monoterapii hydrochlorotiazyd lub irbesartan w dawce 150 mg;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan w dawce 300 mg lub produkt CoAprovel 150 mg/12,5 mg;
- CoAprovel 300 mg/25 mg może być stosowany u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Nie zaleca się stosowania większych dawek niż 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazydu jeden raz na dobę. W razie potrzeby, CoAprovel może być stosowany z innym produktem leczniczym przeciwnadciśnieniowym (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, CoAprovel nie jest zalecany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). W tej populacji pacjentów zalecane jest stosowanie diuretyków pętlowych zamiast tiazydowych leków moczopędnych. Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

CoAprovel nie jest wskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu CoAprovel (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania produktu CoAprovel u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu CoAprovel u dzieci i młodzieży, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne substancje, pochodne sulfonamidów (hydrochlorotiazyd należy do pochodnych sulfonamidów).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby, żółciowa marskość wątroby i cholestaza.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego CoAprovel z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie tętnicze - Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową: stosowanie produktu CoAprovel rzadko było związane z objawowym niedociśnieniem tętniczym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nie obciążonych innymi czynnikami ryzyka wystąpienia niedociśnienia. Objawowe niedociśnienie tętnicze może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i(lub) niedoborem sodu, spowodowanymi intensywnym leczeniem moczopędnym, ograniczeniem podaży soli w diecie, biegunką lub wymiotami. Takie stany powinny zostać wyrównane przed rozpoczęciem leczenia produktem CoAprovel.

Zwężenie tętnicy nerkowej - Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II. Chociaż nie udokumentowano podobnego

działania produktu CoAprovel, to należy spodziewać się wystąpienia podobnych skutków jego działania.

Zaburzenie czynności nerek i stan po przeszczepie nerki: w przypadku stosowania produktu CoAprovel u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia: potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. Brak doświadczeń w stosowaniu produktu CoAprovel u pacjentów po niedawno wykonanym przeszczepie nerki. Nie należy stosować produktu CoAprovel u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Azotemia związana ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych może wystąpić u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min, nie jest wymagane dostosowanie dawkowania. Jednakże, u pacjentów z niewielkim do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, ale < 60 ml/min) należy ostrożnie stosować ten złożony produkt o ustalonej dawce.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS*): istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi*), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers, ARB*) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą spowodować wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem produktu CoAprovel u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory: podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Hiperaldosteronizm pierwotny: pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie odpowiadają na produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego, nie zaleca się stosowania produktu CoAprovel.

Działanie na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy: leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może również prowadzić do ujawnienia dotychczas utajonej cukrzycy. Irbesartan może wywoływać hipoglikemię, szczególnie u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów leczonych insuliną lub lekami przeciwcukrzycowymi należy rozważyć odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi; może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych, kiedy wskazane jest ich podawanie (patrz punkt 4.5).

Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi związana była ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i trójglicerydów; jednakże podczas stosowania dawki 12,5 mg, zawartej w preparacie CoAprovel, zgłaszano, że te działania były minimalne lub nie występowały. U niektórych pacjentów w czasie leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może wystąpić hiperurykemia lub napad dny moczanowej.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej: jak u każdego pacjenta leczonego lekami moczopędnymi, należy we właściwych odstępach czasu oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy krwi.

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna). Objawy ostrzegawcze zaburzeń wodno-elektrolitowych to suchość w jamie ustnej, wzmożone pragnienie, osłabienie, śpiączka, senność, niepokój ruchowy, bóle lub skurcze mięśni, osłabienie siły mięśniowej, niedociśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty.

Chociaż hipokaliemia może wystąpić podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, to leczenie skojarzone z irbesartanem może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną lekami moczopędnymi. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów ze wzmożoną diurezą, u pacjentów przyjmujących doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów i u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami lub ACTH. Z drugiej strony, irbesartan, składnik produktu CoAprovel, może powodować hiperkaliemię, zwłaszcza w przypadku, gdy występuje zaburzenie czynności nerek i(lub) niewydolność serca i cukrzyca. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi u pacjentów z grupy ryzyka. Należy ostrożnie stosować z produktem CoAprovel leki moczopędne oszczędzające potas, produkty uzupełniające potas oraz substytuty soli kuchennej zawierające potas (patrz punkt 4.5).

Nie ma dowodów na to, że irbesartan mógłby zmniejszać lub zapobiegać występowaniu hiponatremii indukowanej lekami moczopędnymi. Niedobór chlorków jest na ogół niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przemijające i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi, podczas gdy nie występują zaburzenia gospodarki wapniowej. Znaczna hiperkalcemia może być dowodem utajonej nadczynności przytarczyc. Przed przeprowadzeniem badań czynności przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydowych leków moczopędnych.

Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne powodują zwiększenie wydalania magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezмии.

Lit: nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu CoAprovel (patrz punkt 4.5).

Testy antydopingowe: hydrochlorotiazyd obecny w tym produkcie leczniczym może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

Uwagi ogólne: u pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek są zależne od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II, które wpływają na ten układ, związane było z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, azotemią, oligurią, a w rzadkich przypadkach ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca, może prowadzić do zawału serca lub udaru.

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii lub astmy oskrzelowej w wywiadzie, ale wystąpienie tych reakcji jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z tymi schorzeniami w wywiadzie.

Donoszono o zaostrzeniu lub uaktywnieniu się tocznia rumieniowatego podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych.

Obserwowano przypadki nadwrażliwości na światło po podaniu tiazydowych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8). Jeśli nadwrażliwość na światło wystąpi w czasie leczenia, zaleca się zaprzestanie leczenia. W przypadku konieczności ponownego podania leków moczopędnych, zaleca się ochronę powierzchni ciała narażonych na słońce lub sztuczne promieniowanie UVA.

Ciąża: nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRAs) u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Wysiłek naczyniówkowy, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra zamykającego się kąta: produkty lecznicze zawierające sulfonamidy lub pochodne sulfonamidów mogą powodować reakcje idiosynkratyczne, objawiające się wysiękiem naczyniówkowym z ograniczeniem pola widzenia, tymczasową krótkowzrocznością oraz ostrą jaskrą zamykającego się kąta. Chociaż hydrochlorotiazyd jest sulfonamidem, do tej pory zaobserwowano jedynie odosobnione przypadki ostrej jaskry zamykającego się kąta dla hydrochlorotiazidu. Objawy obejmują ostry początek zmniejszenia ostrości wzroku lub ból oka, i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamykającego się kąta może prowadzić do całkowitej utraty wzroku. W pierwszym etapie leczenia należy najszybciej jak to tylko możliwe zaprzestać stosowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje zaburzone, należy rozważyć niezwłoczne podanie leków lub leczenie chirurgiczne. Występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicylinę mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamykającego się kąta (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze:

Tabletka powlekana produktu leczniczego CoAprovel 300 mg/25 mg zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Tabletka powlekana produktu leczniczego CoAprovel 300 mg/25 mg zawiera sól. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazidu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazidu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić CoAprovel i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazidu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazidu wystąpił ARDS.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inne leki przeciwnadciśnieniowe: przeciwnadciśnieniowe działanie produktu CoAprovel może być nasilone przez jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych. Irbesartan i hydrochlorotiazyd (w dawkach do 300 mg irbesartanu/25 mg hydrochlorotiazidu) były bezpiecznie stosowane z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w tym z antagonistami kanału wapniowego i beta-adrenolitykami. Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych w przypadku rozpoczęcia terapii irbesartanem z lub bez tiazydowych leków moczopędnych, może powodować zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowych i ryzyko wystąpienia niedociśnienia, jeżeli zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa nie zostanie przedtem wyrównana (patrz punkt 4.4).

Preparaty zawierające aliskiren lub inhibitory ACE: dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Lit: donoszono o występowaniu przemijającego zwiększenia stężenia litu w surowicy i jego toksyczności, podczas jednoczesnego podawaniu litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Dotychczas bardzo rzadko donoszono o podobnym działaniu w przypadku stosowania irbesartanu. Ponadto, tiazydowe leki moczopędne powodują zmniejszenie klirensu nerkowego litu i dlatego podczas leczenia produktem CoAprovel może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania toksycznego litu. Dlatego, jednoczesne stosowanie litu i produktu CoAprovel nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się staranne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu: działanie hydrochlorotiazidu powodujące utratę potasu jest zmniejszane przez oszczędzające potas działanie irbesartanu. Jednakże, to działanie hydrochlorotiazidu na stężenie potasu w surowicy, mogłoby być nasilone przez inne produkty lecznicze powodujące utratę potasu i hipokaliemię (np. inne leki moczopędne nasilające wydalanie potasu z moczem, środki przeczyszczające, amfoterycynę, karbenoksolon, penicylinę G sodową). Z drugiej strony, z doświadczeń ze stosowaniem innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna wynika, że jednoczesne stosowanie produktów leczniczych moczopędnych oszczędzających potas, produktów uzupełniających potas, substytutów soli kuchennej zawierających potas lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy (np. sól sodowa heparyny), może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów zagrożonych utratą potasu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy krwi: zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy krwi w przypadku, gdy CoAprovel jest podawany z produktami leczniczymi, na których działanie mają wpływ zaburzenia stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartmyczne).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: w przypadku jednoczesnego podawania antagonistów angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy (> 3 g/dobę) i nieselektywne NLPZ) może wystąpić osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego.

Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE, jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek. To połączenie powinno być stosowane z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawadniani, a także należy rozważyć

monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnej terapii oraz okresowo w późniejszym czasie.

Repaglinid: irbesartan ma potencjał do hamowania OATP1B1 (ang. organic anion transporting polypeptide B1). W badaniu klinicznym odnotowano, że irbesartan, podawany 1 godzinę przed repaglinidem zwiększał C_{max} i AUC repaglinidu (substratu OATP1B1) odpowiednio 1,8-krotnie i 1,3-krotnie. W innym badaniu nie odnotowano żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych, gdy oba leki były podawane jednocześnie. Dlatego może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, takich jak repaglinid (patrz punkt 4.4).

Informacje dodatkowe na temat interakcji irbesartanu: w badaniach klinicznych hydrochlorotiazyd nie wpływa na farmakokinetykę irbesartanu. Irbesartan jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, a w mniejszym stopniu ulega glukuronidacji. Nie stwierdzono znamienych farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcji po jednoczesnym stosowaniu irbesartanu i warfaryny, produktu leczniczego metabolizowanego przez CYP2C9. Nie badano wpływu induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, na farmakokinetykę irbesartanu. Farmakokinetyka digoksyny nie zmieniła się po podaniu irbesartanu.

Informacje dodatkowe dotyczące interakcji hydrochlorotiazyd: podczas jednoczesnego podawania następujące produkty lecznicze mogą powodować interakcje z tiazydowymi lekami moczopędnymi:

Alkohol: może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej;

Produkty lecznicze przeciwcukrzycowe (produkty lecznicze doustne i insulina): może być wymagane dostosowanie dawki produktów leczniczych przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4);

Żywiec Kolestyramina i Kolestypol: wchłanianie hydrochlorotiazyd jest zaburzone w obecności żywiec jonowymiennych. CoAprovel należy zażywać co najmniej jedną godzinę przed lub cztery godziny po zażyciu tych leków.

Kortykosteroidy, ACTH: może wystąpić nasilenie utraty elektrolitów, zwłaszcza hipokaliemia;

Glikozydy naparstnicy: spowodowana tiazydowymi lekami moczopędnymi hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja wystąpieniu zaburzeń rytmu serca, indukowanych przez naparstnicę (patrz punkt 4.4);

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: u niektórych pacjentów, podawanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego może zmniejszać moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe działanie tiazydowych leków moczopędnych;

Aminy presyjne (np. noradrenalina): skuteczność amin presyjnych może być zmniejszona, ale nie w stopniu wykluczającym ich stosowanie;

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna): hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe;

Produkty lecznicze przeciwdnawe: ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, może zaistnieć konieczność dostosowania dawek produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dny moczanowej. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol;

Sole wapnia: tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy krwi z powodu zmniejszenia jego wydalania. W przypadku konieczności przepisania pacjentowi produktów uzupełniających wapń lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi i odpowiednio dostosować dawkowanie wapnia;

Karbamazepina: jednoczesne stosowanie karbamazepiny oraz hydrochlorotiazydu niesie za sobą ryzyko wystąpienia objawowej hiponatremii. Podczas takiej terapii należy kontrolować stężenie elektrolitów. W miarę możliwości należy zastosować inną grupę leków moczopędnych;

Inne interakcje: tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu. Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, beperyden) mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych poprzez zmniejszenie perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienie opróżniania żołądka. Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych podawaniem amantadyny. Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać nerkowe wydalanie produktów leczniczych cytotoksycznych (np. cyklofosamid, metotreksat) i nasilać ich hamujące działanie na szpik kostny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs)

Nie zaleca się stosowania AIIRAs w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie AIIRAs jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Wiadomo, że narażenie na działanie antagonisty receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie związane ze stosowaniem hydrochlorotiazydu w okresie ciąży jest ograniczone, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może pogarszać przepływ płodowo - łożyskowy oraz może wywoływać u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego czy stanu przedrzucawkowego z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i łożyskowej hypoperfuzji, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie powinien być stosowany w nadciśnieniu pierwotnym u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich przypadków, gdzie nie jest możliwe zastosowanie innego leczenia.

Ponieważ CoAprovel zawiera hydrochlorotiazyd, nie zaleca się jego stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Zmiana na odpowiednie, alternatywne leczenie powinna być przeprowadzona przed planowaną ciążą.

Karmienie piersią

Antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRAs)

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu CoAprovel w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Nie wiadomo czy irbesartan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących szczurów stwierdzono przenikanie irbesartanu lub jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka matki w małych ilościach. Tiazydy w dużych dawkach powodując nasiloną diurezę mogą hamować wydzielanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu CoAprovel w trakcie karmienia piersią. Jeśli CoAprovel jest stosowany podczas karmienia piersią, dawka powinna być możliwie najmniejsza.

Płodność

Irbesartan nie miał wpływu na płodność leczonych szczurów oraz ich potomstwa do wielkości dawek wywołujących pierwsze objawy toksyczności u rodzica (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Opierając się na jego właściwościach farmakodynamicznych, jest mało prawdopodobne, żeby CoAprovel wywierał wpływ na te zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. W przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy wziąć pod uwagę, że czasami podczas leczenia nadciśnienia tętniczego mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie znużenia.

4.8 Działania niepożądane

Skojarzenie irbesartan/hydrochlorotiazyd

Spośród 898 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących różne dawki irbesartanu/hydrochlorotiazylu (zakres: 37,5 mg/6,25 mg do 300 mg/25 mg) w badaniach kontrolowanych placebo, u 29,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (5,6%), zmęczenie (4,9%), nudności/wymioty (1,8%) i zaburzenia w oddawaniu moczu (1,4%). Oprócz tego w badaniach często obserwowano zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) (2,3%), aktywności kinazy kreatynowej (1,7%) i stężenia kreatyniny (1,1%).

W tabeli 1. zebrano zdarzenia niepożądane zgłoszone spontanicznie oraz obserwowane w badaniach kontrolowanych placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych poniżej, jest określona przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oraz zebrane z raportów spontanicznych

<i>Badania diagnostyczne:</i>	Często:	zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN), kreatyniny i aktywności kinazy kreatynowej
	Niezbyt często:	zmniejszenie stężenia potasu i sodu w surowicy
<i>Zaburzenia serca:</i>	Niezbyt często:	omdlenia, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, obrzęki
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	Często:	zawroty głowy
	Niezbyt często:	ortostatyczne zawroty głowy
	Nieznana:	bóle głowy
<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>	Nieznana:	szumy uszne
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Nieznana:	kaszel
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	Często:	nudności/wymioty
	Niezbyt często:	biegunka
	Nieznana:	dyspepsja, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	Często:	zaburzenia w oddawaniu moczu
	Nieznana:	zaburzenie czynności nerek, w tym pojedyncze przypadki niewydolności nerek u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	Niezbyt często:	obrzęki kończyn
	Nieznana:	bóle stawowe, bóle mięśniowe
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	Nieznana:	hiperkaliemia
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	Niezbyt często:	nagłe zaczerwienienie twarzy
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Często:	znużenie
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	Nieznana:	reakcje nadwrażliwości, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	Niezbyt często:	żółtaczką
	Nieznana:	zapalenie wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:</i>	Niezbyt często:	zaburzenia czynności seksualnych, zmiany libido

Informacje dodatkowe dotyczące poszczególnych składników produktu: oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej, które dotyczą produktu złożonego, inne działania niepożądane, poprzednio zgłaszane dla każdego ze składników osobno, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu CoAprovel. W tabelach 2. i 3 poniżej zebrano działania niepożądane występujące po podaniu poszczególnych składników produktu CoAprovel.

Tabela 2: Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego irbesartanu		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Niezbym często:	bóle w klatce piersiowej
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Nieznana:	niedokrwistość, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nieznana:	reakcja anafilaktyczna, w tym wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Nieznana:	hipoglikemia

Table 3: Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania samego hydrochlorotiazydu		
<i>Badania diagnostyczne:</i>	Nieznana:	zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hipokaliemia i hiponatremia, patrz patrz 4.4), hiperurykemia, glikozuria, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi.
<i>Zaburzenia serca:</i>	Nieznana:	zaburzenia rytmu serca
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	Nieznana:	niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	Nieznana:	Zawroty głowy, parestezje, uczucie pustki w głowie, niepokój
<i>Zaburzenia oka:</i>	Nieznana:	przemijające niewyraźne widzenie, widzenie w żółtych barwach, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra ostra zamykającego się kąta, wysięk naczyniówkowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	Bardzo rzadko: Nieznana:	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4) zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	Nieznana:	zapalenie trzustki, jadłowstręt, biegunka, zaparcie, podrażnienie żołądka, zapalenia ślinianki, utrata apetytu
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	Nieznana:	śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	Nieznana:	reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroliza naskórka, zapalenie naczyń martwicze (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry), reakcje typu skórno-tocznia rumieniowatego, uczynnienie skórno-tocznia rumieniowatego, reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, pokrzywka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki:</i>	Nieznana:	osłabienie mięśniowe, skurcze mięśni
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	Nieznana:	niedociśnienie tętnicze związane ze zmianą pozycji ciała
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	Nieznana:	Gorączka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	Nieznana:	żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką zastoinową)
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	Nieznana:	depresja, zaburzenia snu
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	Nieznana:	nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Działania niepożądane hydrochlorotiazydu zależne od dawki (szczególnie zaburzenia elektrolitowe) mogą nasilać się ze wzrostem dawki hydrochlorotiazydu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu CoAprovel. Pacjent powinien być dokładnie obserwowany i należy zastosować ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu jaki upłynął od zażycia produktu oraz nasilenia objawów. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i(lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania może być korzystne podanie węgla aktywowanego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy pacjenta ułożyć w pozycji leżącej i szybko podać elektrolity oraz płyny uzupełniające objętość wewnątrznaczyniową.

Należy spodziewać się, że najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania irbesartanu jest niedociśnienie tętnicze i tachykardia, może także wystąpić bradykardia.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu jest związane z utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnieniem, spowodowanym nadmierną diurezą. Najczęstszymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i(lub) nasilać zaburzenia rytmu serca, związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naporstnicy lub niektórych produktów leczniczych przeciwartmicycznych.

Irbesartan nie jest usuwany z organizmu przez hemodializę. Nie ustalono, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd jest usuwany z organizmu przez hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, preparaty złożone,
Kod ATC: C09DA04.

Mechanizm działania

CoAprovel jest produktem złożonym, zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, irbesartan i tiazydowy lek moczopędny, hydrochlorotiazyd. Skojarzenie tych składników wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze krwi w większym stopniu, niż każdy z tych składników oddzielnie.

Irbesartan jest silnym, aktywnym po podaniu doustnym, selektywnym antagonistą receptorów angiotensyny II (podtyp AT1). Uważa się, że irbesartan poprzez receptor AT1 blokuje wszystkie działania angiotensyny II, niezależnie od źródła lub drogi syntezy angiotensyny II. Selektywny

antagonizm wobec receptorów angiotensyny II (AT1) powoduje zwiększenie stężenia w osoczu reniny i angiotensyny II oraz zmniejszenie stężenia aldosteronu w osoczu. U pacjentów, bez czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki elektrolitowej, irbesartan, w dawkach terapeutycznych, nie wpływa znacząco na stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.4 i 4.5). Irbesartan nie hamuje działania ACE (kininaza II), enzymu, który wytwarza angiotensynę II, a także rozkłada bradykininę do nieczynnych metabolitów. Irbesartan nie wymaga aktywacji metabolicznej do swojej aktywności.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydowych leków moczopędnych nie jest do końca poznany. Tiazydowe leki moczopędne wpływają na mechanizm reabsorpcji elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków, w mniej więcej równych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazylu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reninowej osocza, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i dwuwęglanów z moczem i zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przypuszczalnie, poprzez blokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, podawany jednocześnie irbesartan, wykazuje tendencje do zmniejszania utraty potasu związanej z tymi lekami moczopędnymi. Po podaniu hydrochlorotiazylu, nasilona diureza występuje po 2 godzinach, a maksymalne działanie występuje po około 4 godzinach, podczas gdy działanie utrzymuje się przez około 6-12 godzin.

Skojarzenie hydrochlorotiazylu i irbesartanu powoduje addytywne, zależne od dawki, w przedziale dawek terapeutycznych obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Dodanie 12,5 mg hydrochlorotiazylu do 300 mg irbesartanu, jeden raz na dobę u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez irbesartan stosowany w monoterapii w dawce 300 mg, powodowało dalsze, skorygowane względem placebo, zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi o 6,1 mmHg (24 godziny po podaniu). Skojarzenie 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu powodowało całkowite, po odjęciu wartości placebo, redukcje ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 13,6/11,5 mm Hg.

Ograniczone dane kliniczne (7 z grupy 22 badanych pacjentów) wskazują, że pacjenci, u których nie udało się uzyskać kontroli ciśnienia przy zastosowaniu dawki 300 mg/12,5 mg, mogą odpowiadać na leczenie po zastosowaniu dawki 300 mg/25 mg. W tej grupie pacjentów efekt obniżający ciśnienie był obserwowany zarówno dla ciśnienia skurczowego (ang. *systolic blood pressure* - SBP), jak i rozkurczowego (ang. *diastolic blood pressure* - DBP) (odpowiednio 13,3 and 8,3 mm Hg).

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu powodowała obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego krwi, po odjęciu efektu placebo, średnio o 12,9/6,9 mmHg (24 godziny po podaniu). Maksymalne działanie występowało po 3-6 godzinach. Podczas ambulatoryjnego kontrolowania ciśnienia tętniczego krwi, podawanie w skojarzeniu 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu, jeden raz na dobę, powodowało konsekwentne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, utrzymujące się ponad 24 godziny ze średnim 24-godzinnym, po odjęciu efektu placebo, obniżeniem ciśnienia skurczowego/rozkurczowego o 15,8/10,0 mmHg. Podczas ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi efekty działania produktu CoAprovel 150 mg/12,5 mg na ciśnienie tętnicze, określone w końcu przedziału dawkowania i wyrażone w procentach maksymalnego obniżenia ciśnienia w tym przedziale wyniosły 100%. Efekty te oceniane w ten sam sposób, ale podczas przeprowadzania pomiarów ciśnienia w czasie wizyt w poradni, za pomocą aparatu z mankietem, wynosiły w przypadku produktu CoAprovel 150 mg/12,5 mg 68%, a w przypadku CoAprovel 300 mg/12,5 mg - 76%. W przypadku tych efektów określanych po 24 godzinach, nie obserwowano nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego na szczycie działania tych produktów, które podawane w odstępach 24-godzinnych zapewniały w tym przedziale dawkowania powtarzalne, bezpieczne i skuteczne obniżenie ciśnienia krwi.

U pacjentów, niedostatecznie kontrolowanych przez hydrochlorotiazyd stosowany w monoterapii, w dawce 25 mg, dodanie irbesartanu powodowało obniżenie ciśnienia skurczowego/rozkurczowego, po uwzględnieniu efektu placebo średnio o 11,1/7,2 mmHg.

Działanie obniżające ciśnienie krwi irbesartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem jest widoczne po pierwszej dawce i jest wyraźne w ciągu 1-2 tygodni, z maksymalną skutecznością występującą po 6-8

tygodniach. W długoterminowych uzupełniających badaniach, skuteczność irbesartanu/hydrochlorotiazydu utrzymywała się przez ponad jeden rok. Chociaż, nie wykonano specyficznych badań dotyczących produktu CoAprovel, to nie obserwowano nadciśnienia z odbicia w przypadku irbesartanu ani hydrochlorotiazydu.

Nie badano wpływu skojarzenia irbesartanu z hydrochlorotiazydem na zachorowalność i umieralność. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko zachorowalności i umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie produktem CoAprovel w zależności od wieku i płci. Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych wpływających na układ renina-angiotensyna, pacjenci rasy czarnej z nadciśnieniem zdecydowanie słabiej odpowiadają na monoterapię irbesartanem. Podczas jednoczesnego podawania irbesartanu z hydrochlorotiazydem w małej dawce (np. 12,5 mg na dobę), odpowiedź na leczenie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej jest zbliżona do obserwowanej, u pacjentów rasy innej niż czarna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu CoAprovel w leczeniu początkowym ciężkiego nadciśnienia (definiowanego jako rozkurczowe ciśnienie tętnicze mierzone w pozycji siedzącej ≥ 110 mmHg (ang. *seated diastolic blood pressure* – SeDBP) oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z aktywną kontrolą, 8-tygodniowym badaniu w grupach równoległych. 697 pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawce 150 mg/12,5 mg lub do grupy otrzymującej irbesartan w dawce 150 mg. Po tygodniu podawania (zanim oceniono odpowiedź na mniejszą dawkę), pacjenci zaczęli otrzymywać odpowiednio irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawce 300 mg/25 mg albo irbesartan w dawce 300 mg.

58% pacjentów stanowił mężczyźni. Średni wiek pacjentów wynosił 52,5 roku, 13% pacjentów miało ≥ 65 roku życia, a 2% było ≥ 75 roku życia. Dwanaście procent (12%) pacjentów miało cukrzycę, 34% hiperlipidemię, a najczęściej występującą chorobą sercowo-naczyniową była stabilna dławica piersiowa (3,5% pacjentów).

Głównym celem badania było określenie odsetka pacjentów u których SeDBP w 5. tygodniu leczenia było pod kontrolą (SeDBP < 90 mmHg). SeDBP < 90 mmHg osiągnęło czterdzieści siedem procent (47,2%) pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone w porównaniu do 33,2% pacjentów otrzymujących irbesartan ($p = 0,0005$). Średnie wyjściowe ciśnienie krwi w obu badanych grupach wynosiło około 172/113 mmHg, a SeSBP (ang. *seated systolic blood pressure*)/SeDBP zmniejszyły się w piątym tygodniu odpowiednio o 30,8/24,0 mmHg i 21,1/19,3 mmHg dla grupy otrzymującej irbesartan/hydrochlorotiazyd i irbesartan ($p < 0,0001$).

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone był podobny do profilu działań niepożądanych u pacjentów, u których stosuje się monoterapię. W czasie 8-tygodniowego okresu leczenia nie wystąpiły przypadki omdlenia w obu badanych grupach. Stwierdzono wystąpienie niedociśnienia u 0,6% i 0% pacjentów, a u 2,8% i 3,1% pacjentów zawroty głowy jako działania niepożądane odpowiednio w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i monoterapię.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II. Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry:

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazydu i irbesartanu nie ma wpływu na farmakokinetykę każdego z produktów leczniczych.

Wchłanianie

Irbesartan i hydrochlorotiazyd są aktywne po podaniu doustnym i do swojej aktywności nie wymagają biotransformacji. Po podaniu doustnym produktu CoAprovel, bezwzględna biodostępność wynosi 60-80% i 50-80% odpowiednio dla irbesartanu i hydrochlorotiazydu. Pokarm nie wpływa na biodostępność produktu CoAprovel. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 1,5-2 godzinach po podaniu doustnym irbesartanu i po 1-2,5 godzinie w przypadku hydrochlorotiazydu.

Dystrybucja

Wiązanie irbesartanu z białkami osocza wynosi około 96%, z nieistotnym wiązaniem z elementami morfotycznymi krwi. Objętość dystrybucji irbesartanu wynosi 53-93 litry. Hydrochlorotiazyd jest wiązany z białkami osocza w 68%, a jego objętość dystrybucji wynosi 0,83-1,14 l/kg.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka irbesartanu jest liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 10 do 600 mg. Po dawkach większych niż 600 mg, obserwowano proporcjonalne, ale mniejsze zwiększenie wchłaniania po doustnym podaniu; mechanizm tego zjawiska jest nieznan. Klirens całkowity i klirens nerkowy wynoszą odpowiednio 157-176 i 3,0-3,5 ml/min. Okres półtrwania w fazie eliminacji irbesartanu wynosi 11-15 godzin. Stężenia w stanie stacjonarnym w osoczu są osiągnięte w ciągu 3 dni od rozpoczęcia podawania produktu raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania produktu raz na dobę obserwuje się jego ograniczoną (< 20%) kumulację w osoczu. W badaniu obserwowano nieco większe stężenia irbesartanu w osoczu u pacjentów płci żeńskiej z nadciśnieniem tętniczym. Jednakże, nie było różnic w okresie półtrwania i kumulacji irbesartanu. U pacjentów płci żeńskiej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Wartości AUC i C_{max} irbesartanu były również nieco większe u osobników w podeszłym wieku (≥ 65 lat), niż u osobników młodych (18-40 lat). Jednakże końcowy okres półtrwania był nieznaczaco zmieniony. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku. Średni okres półtrwania hydrochlorotiazydu wynosi prawdopodobnie 5-15 godzin.

Biotransformacja

Po podaniu doustnym lub dożylnym irbesartanu znakowanego ^{14}C wykazano, że 80-85% radioaktywności osocza przypada na nie zmieniony irbesartan. Irbesartan jest metabolizowany w wątrobie, poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym i utlenianie. Głównym, krążącym we krwi metabolitem jest glukuronian irbesartanu (około 6%). Badania *in vitro* wskazują, że irbesartan jest najpierw utleniany przez enzym CYP29C cytochromu P450; udział izoenzymu CYP3A4 jest znikomy.

Eliminacja

Irbesartan i jego metabolity są eliminowane zarówno z żółcią, jak i przez nerki. Zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym znakowanego ^{14}C irbesartanu, około 20% radioaktywności występuje w moczu, a pozostała część w kale. Mniej niż 2% dawki jest wydalane z moczem jako nie zmieniony irbesartan. Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany, ale zostaje szybko wydalony przez nerki. Co najmniej 61% dawki doustnej jest wydalane w postaci nie zmienionej w ciągu 24 godzin. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, ale nie przenika przez barierę krew-mózg i przenika do mleka.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub poddawanych hemodializie, parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Irbesartan nie jest usuwany przez hemodializę. Donoszono, że u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min, okres półtrwania hydrochlorotiazydu wydłuża się do 21 godzin.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby parametry farmakokinetyczne irbesartanu nie są znacząco zmienione. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Irbesartan/hydrochlorotiazyd

Potencjalną toksyczność po podaniu doustnym połączenia irbesartan/hydrochlorotiazyd oceniano u szczurów i makaków w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie obserwowano objawów działania toksycznego, które miałyby odniesienie do leczniczego stosowania produktu u ludzi. Następujące zmiany, obserwowane u szczurów i makaków, otrzymujących połączenie irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawkach: 10/10 i 90/90 mg/kg/dobę, obserwowano również podczas stosowania jednego z tych

dwóch produktów leczniczych w monoterapii i(lub) były wtórne do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi (nie obserwowano znaczących interakcji toksykologicznych):

- zmiany w nerkach, charakteryzujące się nieznacznym zwiększeniem stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, i rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek, które są bezpośrednią konsekwencją oddziaływania irbesartanu na układ renina-angiotensyna;
- nieznaczne zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt);
- w badaniu toksyczności trwającym 6 miesięcy, w którym stosowano irbesartan w dawce 90 mg/kg/dobę, hydrochlorotiazyd w dawce 90 mg/kg/dobę i irbesartan/hydrochlorotiazyd w dawce 10/10 mg/kg/dobę u kilku szczurów obserwowano odbarwienie, owrzodzenie i ogniskową martwicę błony śluzowej żołądka. Zmian tych nie obserwowano u makaków;
- zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi spowodowane przez hydrochlorotiazyd, któremu częściowo zapobiegało jednoczesne stosowanie irbesartanu.

Większość z wymienionych powyżej działań wydaje się być skutkiem farmakologicznej aktywności irbesartanu (blokowanie indukowanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzeniem komórek wytwarzających reninę) i występuje także w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny. Te dane wydają się nie mieć odniesienia do terapeutycznych dawek irbesartanu/hydrochlorotiazynu stosowanych u ludzi.

U szczurów nie stwierdzono działania teratogenne irbesartanu/hydrochlorotiazynu podawanych jednocześnie w dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. W badaniach na zwierzętach nie oceniano działania na płodność irbesartanu/hydrochlorotiazynu, stosowanych jednocześnie, gdyż nie ma danych o niekorzystnym wpływie na płodność u zwierząt lub u ludzi zarówno dotyczących irbesartanu, jaki i hydrochlorotiazynu, stosowanych w monoterapii. Jakkolwiek, inny antagonist receptoru angiotensyny II, stosowany w monoterapii wpływał na płodność badanych zwierząt. Zmiany te obserwowano również podczas stosowania mniejszych dawek tego antagonisty angiotensyny II, gdy podawano go jednocześnie z hydrochlorotiazynem.

Nie ma dowodów wskazujących na mutagenność lub klastogenność podczas stosowania irbesartanu/hydrochlorotiazynu. W badaniach na zwierzętach, nie oceniano działania rakotwórczego skojarzenia irbesartanu i hydrochlorotiazynu.

Irbesartan

Brak danych wskazujących na toksyczność ogólnoustrojową, jak i narządową irbesartanu, w dawkach istotnych klinicznie. W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stwierdzono, że duże dawki irbesartanu (≥ 250 mg/kg/dobę u szczurów i ≥ 100 mg/kg/dobę u makaków) powodowały zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt). Bardzo duże dawki (≥ 500 mg/kg/dobę) irbesartanu powodowały u szczurów i makaków zmiany zwyrodnieniowe w nerkach (takie jak śródmiąższowe zapalenie nerek, poszerzenie kanalików nerkowych, nacieki z bazofilów w kanalikach nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu) i uważa się, że są one wtórne w stosunku do przeciwnadciśnieniowego działania produktu leczniczego, które powoduje zmniejszenie przepływu przez nerki. Ponadto, irbesartan powodował rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego (u szczurów w dawce ≥ 90 mg/kg/dobę, u makaków w dawce ≥ 10 mg/kg/dobę). Wszystkie te zmiany uznano za skutek farmakologicznego działania irbesartanu. W przypadku terapeutycznych dawek irbesartanu stosowanych u ludzi, rozrost/przerost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek wydaje się nie mieć żadnego odniesienia.

Nie było dowodów na mutagenność, klastogenność oraz rakotwórczość.

W badaniach na szczurach płci męskiej i żeńskiej nie obserwowano wpływu na płodność oraz wydajność rozmnażania, nawet po podaniu dawek doustnych irbesartanu powodujących pewne objawy toksyczności u rodzica (od 50 do 650 mg/kg/dobę), w tym zgon po największych dawkach. Nie odnotowano znaczącego działania na liczbę ciałek żółtych, implantacji zarodka lub żywych płodów. Irbesartan nie miał wpływu na przeżycie, rozwój lub rozmnażanie potomstwa. Badania na

zwierzętach wskazują, że znakowany izotopowo irbesartan jest wykrywany w płodach szczura i królika. Irbesartan przenika do mleka karmiących szczurów.

Badania na zwierzętach z irbesartanem wykazały przemijające działanie toksyczne (poszerzenie miedniczek nerkowych, wodniak moczowodu lub obrzęk podskórny) u szczurzych płodów, które ustępowało po urodzeniu. U królików, poronienia lub wczesne resorpcje płodów odnotowano po dawkach powodujących znaczącą toksyczość u ciężarnych samic, w tym śmiertelność. Nie obserwowano działania teratogennego u szczura i królika.

Hydrochlorotiazyd

Istnieją niejednoznaczne dane o jego genotoksyczności i rakotwórczości zaobserwowane w niektórych modelach doświadczalnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Skrobia kukurydziana żelowana

Krzemionka koloidalna

Magnezu stearynian

Żelaza tlenek czerwony i żółty

Powłoczka:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek

Makrogol 3350

Żelaza tlenek czerwony i czarny

Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko zawierające 14 tabletek powlekanych, w blisterach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 28 tabletek powlekanych, w blisterach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 30 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 56 tabletek powlekanych, w blisterach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 84 tabletek powlekanych, w blisterach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 90 tabletek powlekanych w blisterach PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełko zawierające 98 tabletek powlekanych, w blisterach PVC/PVDC/Aluminium.
Pudełko zawierające 56 x 1 tabletkę powlekaną, w blisterach perforowanych PVC/PVDC/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 15 października 1998
Data przedłużenia pozwolenia: 15 października 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletki
irbesartan/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera: irbesartan 150 mg i hydrochlorotiazyd 12,5 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
56 tabletek
56 x 1 tabletkę
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletki
irbesartan/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

14-28-56-98 tabletek:

Pon
Wt
Środ
Czw
Piąt
Sob
Ndz

56 x 1 tabletki

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletki
irbesartan/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera: irbesartan 300 mg i hydrochlorotiazyd 12,5 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną. Więcej informacja znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
56 tabletek
56 x 1 tabletką
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletki
irbesartan/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

14-28-56-98 tabletek:

Pon
Wt
Środ
Czw
Piąt
Sob
Ndz

56 x 1 tabletki

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
irbesartan/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera: irbesartan 150 mg i hydrochlorotiazyd 12,5 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
56 x 1 tabletkę
84 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletki
irbesartan/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

14-28-56-84-98 tabletek:

Pon
Wt
Środ
Czw
Piąt
Sob
Ndz

30 - 56 x 1 - 90 tabletek

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
irbesartan/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera: irbesartan 300 mg i hydrochlorotiazyd 12,5 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
56 x 1 tabletkę
84 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletki
irbesartan/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

14-28-56-84-98 tabletek:

Pon
Wt
Środ
Czw
Piąt
Sob
Ndz

30 - 56 x 1 - 90 tabletek

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CoAprovel 300 mg/25 mg tabletki powlekane
irbesartan/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera: irbesartan 300 mg i hydrochlorotiazyd 25 mg

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: zawiera także laktozę jednowodną. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
56 x 1 tabletkę
84 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

CoAprovel 300 mg/25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CoAprovel 300 mg/25 mg tabletki
irbesartan/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

14-28-56-84-98 tabletek:

Pon
Wt
Środ
Czw
Piąt
Sob
Ndz

30 - 56 x 1 - 90 tabletek

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletki
irbesartan/hydrochlorotiazyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest CoAprovel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CoAprovel
3. Jak stosować CoAprovel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać CoAprovel
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest CoAprovel i w jakim celu się go stosuje

CoAprovel jest połączeniem dwóch substancji czynnych, irbesartanu i hydrochlorotiazyd.

Irbesartan należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych, powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Hydrochlorotiazyd jest jednym z grupy leków (zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi), który powoduje zwiększenie wydalania moczu, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.

Te dwa czynne składniki leku CoAprovel współdziałają ze sobą, powodując większe obniżenie ciśnienia krwi, niż każdy z tych leków podawany oddzielnie.

CoAprovel jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, kiedy zastosowanie irbesartanu lub hydrochlorotiazyd oddzielnie, nie zapewnia właściwej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CoAprovel

Kiedy nie należy stosować leku CoAprovel:

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na hydrochlorotiazyd lub jakiegokolwiek inne pochodne sulfonamidów
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku CoAprovel również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Cięża”)
- jeśli u pacjenta występują **poważne schorzenia wątroby lub nerek**
- jeśli u pacjenta występują **trudności w oddawaniu moczu**
- jeśli lekarz stwierdzi, że u pacjenta występują **stałe zwiększenie stężenia wapnia lub zmniejszenie stężenia potasu we krwi**
- **jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek** i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren
- jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił **nowotwór złośliwy skóry** lub **jeśli w trakcie leczenia pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna**. Leczenie hydrochlorotiazydem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów nowotworów

złośliwych skóry i warg (nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry). Podczas stosowania leku CoAprovel należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku CoAprovel **należy zwrócić się do lekarza prowadzącego**, jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych poniżej stanów:

- jeśli u pacjenta występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia nerek** lub przeprowadzono **przeszczep nerki**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia serca**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia wątroby**
- jeśli u pacjenta występuje **cukrzyca**
- jeśli u pacjenta występuje **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądź twarży, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjent jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli u pacjenta występuje **toczeń rumieniowaty** (znany także jako toczeń lub SLE)
- jeśli u pacjenta występuje **pierwotny hiperaldosteronizm** (stan związany z nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu w organizmie, co powoduje zatrzymanie sodu i, w następstwie, wzrost ciśnienia tętniczego krwi)
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazydu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po przyjęciu leku CoAprovel u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku CoAprovel”.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku CoAprovel we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie (patrz punkt „Ciąża”).

Należy również poinformować lekarza prowadzącego:

- jeśli pacjent stosuje **diętę ubogosolną**
- jeśli u pacjenta występują objawy, takie jak: **nieprawidłowe pragnienie, suchość w ustach, ogólne osłabienie, senność, bóle mięśniowe lub skurcze, nudności, wymioty lub nieprawidłowo przyspieszona czynność serca**, które mogą wskazywać na nadmierne działanie hydrochlorotiazydu (zawartego w leku CoAprovel)
- jeśli pacjent zaobserwuje zwiększenie **wrażliwości skóry na słońce** z objawami poparzenia słonecznego (takimi jak: zaczerwienienie, swędzenie, obrzmienie, złuszczenie) występującymi szybciej niż zwykle
- jeśli pacjent ma być poddany jakiegokolwiek **zabiegowi operacyjnemu lub mają być zastosowane u niego leki znieczulające**
- jeśli wystąpi **osłabienie wzroku lub ból w jednym oku lub obu oczach** podczas stosowania leku CoAprovel. Mogą być to objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (wysięk naczyniówkowy) lub zwiększenia ciśnienia we wnętrzu oka (jaskra) - mogą one wystąpić w przedziale od kilku godzin do tygodnia od przyjęcia leku CoAprovel. Może to prowadzić do stałej utraty wzroku, jeśli nie jest leczone. Jeśli pacjent wcześniej miał uczulenie na penicylinę lub sulfonamidy, może u niego istnieć większe ryzyko wystąpienia powyższych

objawów. W takim przypadku należy przerwać stosowanie leku CoAprovel i niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Hydrochlorotiazyd, zawarty w tym leku, może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

Dzieci i młodzież

Leku CoAprovel nie należy stosować u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat).

Inne leki i CoAprovel

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leki moczopędne, takie jak hydrochlorotiazyd, zawarty w leku CoAprovel, mogą mieć wpływ na inne leki. Bez ścisłego nadzoru lekarza prowadzącego, nie należy stosować jednocześnie z lekiem CoAprovel preparatów zawierających lit.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku CoAprovel” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki oszczędzające potas lub inne leki moczopędne (tabletki odwadniające)
- niektóre leki przeczyszczające
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej
- leki stosowane w niedoborze witaminy D
- leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (leki doustne takie jak repaglinid lub insuliny)
- karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki).

Jest również ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, czy pacjent zażywa inne leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi, steroidy, leki stosowane w chorobie nowotworowej, leki przeciwbólowe, leki stosowane w zapaleniu stawów lub żywice - kolestyraminę i kolestypol, stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi.

CoAprovel z jedzeniem i pić

CoAprovel może być zażywany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Z powodu obecności hydrochlorotiazynu w leku CoAprovel, jeśli pacjent spożywa alkohol w czasie leczenia tym lekiem, może odczuwać nasilenie zawrotów głowy w pozycji stojącej, a szczególnie gdy zmienia pozycję z siedzącej na stojącą.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku CoAprovel przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku CoAprovel. Nie zaleca się stosowania leku CoAprovel we wczesnym okresie ciąży i nie wolno przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

Karmienie piersią

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. CoAprovel nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza gdy karmiony jest noworodek lub wcześniak.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne aby CoAprovel wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów, przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

CoAprovel zawiera laktozę. Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

Lek CoAprovel zawiera sód. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować CoAprovel

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.

Dawkowanie

Zalecana dawka leku CoAprovel, to jedna lub dwie tabletki na dobę. Lekarz prowadzący zwykle zaleca stosowanie leku CoAprovel, gdy dotychczasowe leczenie nie obniżyło wystarczająco ciśnienia. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, jak przeprowadzić zmianę z dotychczasowego leczenia na leczenie lekiem CoAprovel.

Sposób podania

Lek CoAprovel **stosuje się doustnie**. Tabletki należy połykać, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). CoAprovel może być przyjmowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, żeby kontynuować leczenie lekiem CoAprovel tak długo, jak zalecił to lekarz.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CoAprovel

W razie przypadkowego zastosowania za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Nie należy podawać leku CoAprovel dzieciom

Nie należy podawać leku CoAprovel dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Pominięcie zastosowania leku CoAprovel

W przypadku opuszczenia dawki leku, następną dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań mogą być poważne i mogą wymagać pomocy medycznej.

U pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka.

W przypadku pojawienia się jakiegokolwiek z powyższych objawów lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy przerwać przyjmowanie leku CoAprovel i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej określono następująco:

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych lekiem CoAprovel to:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności/wymioty,
- zaburzenia oddawania moczu,
- zmęczenie,
- zawroty głowy (w tym podczas podnoszenia się z pozycji leżącej do pozycji siedzącej),
- badania krwi mogą wykazać zwiększenie aktywności enzymów, które określają czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) oraz zwiększone stężenia substancji, które określają czynność nerek (azot mocznikowy, kreatynina).

Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- biegunka,
- niskie ciśnienie tętnicze krwi,
- omdlenia,
- zwiększenie częstości skurczów serca,
- napadowe zaczerwienienie twarzy,
- obrzęki i zaburzenia czynności seksualnych (problemy ze sprawnością seksualną),
- badania krwi mogą wykazać zmniejszenie stężenia potasu i sodu we krwi.

Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

Działania niepożądane, o których donoszono po wprowadzeniu leku CoAprovel do obrotu

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku CoAprovel do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznaną należą: ból głowy, dzwonięcie w uszach, kaszel, zaburzenia smaku, niestrawność, bóle mięśniowe i stawowe, nieprawidłowa czynność wątroby i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia potasu we krwi i reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka, pokrzywka, obrzęki twarzy, w okolicy warg, ust, języka lub gardła. Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczki (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu).

Podobnie jak w przypadku jakichkolwiek leków złożonych, w których skład wchodzi dwie substancje czynne, nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych, związanych z każdym składnikiem leku z osobna.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem samego irbesartanu

Dodatkowo, oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej donoszono także o występowaniu bólów w klatce piersiowej, ciężkich reakcji alergicznych (wstrząs anafilaktyczny), o zmniejszonej liczbie czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i bladość) i o zmniejszonej liczbie płytek krwi (krwinki odpowiedzialne za krzepnięcie krwi) oraz małym stężeniu cukru we krwi.

Dodatkowe działania niepożądane związane z hydrochlorotiazydem podawanym osobno

Utrata apetytu; podrażnienie żołądka; skurcze żołądka; zaparcie; żółtaczka (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu); zapalenie trzustki charakteryzujące się bardzo silnym bólem w górnej części

brzucha, często z nudnościami i wymiotami; zaburzenia snu; depresja; zamglone widzenie; niedobór białych krwinek, który może powodować częste występowanie zakażeń, gorączkę; zmniejszenie liczby płytek (komórek krwi odpowiedzialnych za proces krzepnięcia krwi), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), charakteryzujące się uczuciem zmęczenia, bólami głowy, brakiem oddechu w czasie wykonywania wysiłków, zawrotami głowy i bladością; choroby nerek; zaburzenia płuc, w tym zapalenie płuc lub tworzenie się płynu w płucach; zwiększenie wrażliwości skóry na słońce; zapalenie naczyń; choroba skóry w wyniku której następuje złuszczenie skóry na całym ciele; skórna postać toczenia rumieniowatego, który rozpoznaje się na podstawie wysypki mogącej pojawić się na twarzy, szyi i głowie; reakcje alergiczne; słabość i skurcz mięśni; zaburzenia pracy serca; spadek ciśnienia krwi po zmianie pozycji ciała; obrzęk ślinianek; duże stężenie cukru we krwi; obecność cukru w moczu; zwiększenie stężenia pewnych rodzajów tłuszczów we krwi; duże stężenie kwasu moczowego we krwi, które może powodować dnę moczanową.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż 1 na 10 000 osób): ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie).

Częstość występowania „częstość nieznana” (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych): nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry), osłabienie wzroku lub ból oczu na skutek podwyższonego ciśnienia [możliwe objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (wysięk naczyniówkowy) lub ostrej jaskry zamkniętego kąta].

Wiadomym jest, że działania niepożądane związane z hydrochlorotiazylem mogą nasilać się wraz ze wzrostem jego dawki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek CoAprovel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CoAprovel

- Substancjami czynnymi są irbesartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletki leku CoAprovel 150 mg/12,5 mg zawiera 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna uwodniona, skrobia kukurydziana żelowana, żelaza tlenek czerwony i żółty (E172). Patrz punkt 2. „CoAprovel zawiera laktozę”.

Jak wygląda lek CoAprovel i co zawiera opakowanie

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletki są barwy brzoskwiowej, obustronnie wypukłe, owalne, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2775 po drugiej stronie.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletki pakowane są w blistry zawierające 14, 28, 56 lub 98 tabletek. W obrocie znajdują się również blistry podzielone na dawki pojedyncze, zawierające 56 x 1 tabletkę przeznaczoną dla leczenia zamkniętego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletki
irbesartan/hydrochlorotiazyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest CoAprovel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CoAprovel
3. Jak stosować CoAprovel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać CoAprovel
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest CoAprovel i w jakim celu się go stosuje

CoAprovel jest połączeniem dwóch substancji czynnych, irbesartanu i hydrochlorotiazyd.

Irbesartan należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych, powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Hydrochlorotiazyd jest jednym z grupy leków (zwanymi tiazydowymi lekami moczopędnymi), który powoduje zwiększenie wydalania moczu, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.

Te dwa czynne składniki leku CoAprovel współdziałają ze sobą, powodując większe obniżenie ciśnienia krwi, niż każdy z tych leków podawany oddzielnie.

CoAprovel jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, kiedy zastosowanie irbesartanu lub hydrochlorotiazyd oddzielnie, nie zapewnia właściwej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CoAprovel

Kiedy nie należy stosować leku CoAprovel:

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na hydrochlorotiazyd lub jakiegokolwiek inne pochodne sulfonamidów
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku CoAprovel również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Cięża”)
- jeśli u pacjenta występują **poważne schorzenia wątroby lub nerek**
- jeśli u pacjenta występują **trudności w oddawaniu moczu**
- jeśli lekarz stwierdzi, że u pacjenta występują **stałe zwiększenie stężenia wapnia lub zmniejszenie stężenia potasu we krwi**
- **jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek** i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren
- jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił **nowotwór złośliwy skóry** lub **jeśli w trakcie leczenia pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna**. Leczenie hydrochlorotiazydem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów nowotworów

złośliwych skóry i warg (nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry). Podczas stosowania leku CoAprovel należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku CoAprovel **należy zwrócić się do lekarza prowadzącego**, jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych poniżej stanów:

- jeśli u pacjenta występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia nerek** lub przeprowadzono **przeszczep nerki**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia serca**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia wątroby**
- jeśli u pacjenta występuje **cukrzyca**
- jeśli u pacjenta występuje **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądź twarży, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjent jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli u pacjenta występuje **toczeń rumieniowaty** (znany także jako toczeń lub SLE)
- jeśli u pacjenta występuje **pierwotny hiperaldosteronizm** (stan związany z nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu w organizmie, co powoduje zatrzymanie sodu i, w następstwie, wzrost ciśnienia tętniczego krwi)
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazydu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po przyjęciu leku CoAprovel u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku CoAprovel”.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku CoAprovel we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie (patrz punkt „Ciąża”).

Należy również poinformować lekarza prowadzącego:

- jeśli pacjent stosuje **diętę ubogosolną**
- jeśli u pacjenta występują objawy, takie jak: **nieprawidłowe pragnienie, suchość w ustach, ogólne osłabienie, senność, bóle mięśniowe lub skurcze, nudności, wymioty** lub **nieprawidłowo przyspieszona czynność serca**, które mogą wskazywać na nadmierne działanie hydrochlorotiazydu (zawartego w leku CoAprovel)
- jeśli pacjent zaobserwuje zwiększenie **wrażliwości skóry na słońce** z objawami poparzenia słonecznego (takimi jak: zaczerwienienie, swędzenie, obrzmienie, złuszczenie) występującymi szybciej niż zwykle
- jeśli pacjent ma być poddany jakiegokolwiek **zabiegowi operacyjnemu** lub **mają być zastosowane u niego leki znieczulające**
- jeśli wystąpi **osłabienie wzroku lub ból w jednym oku lub obu oczach** podczas stosowania leku CoAprovel. Mogą być to objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (wysięk naczyniówkowy) lub zwiększenia ciśnienia we wnętrzu oka (jaskra) - mogą one wystąpić w przedziale od kilku godzin do tygodnia od przyjęcia leku CoAprovel. Może to prowadzić do stałej utraty wzroku, jeśli nie jest leczone. Jeśli pacjent wcześniej miał uczulenie na penicylinę lub sulfonamidy, może u niego istnieć większe ryzyko wystąpienia powyższych

objawów. W takim przypadku należy przerwać stosowanie leku CoAprovel i niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Hydrochlorotiazyd, zawarty w tym leku, może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

Dzieci i młodzież

Leku CoAprovel nie należy stosować u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat).

Inne leki i CoAprovel

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leki moczopędne, takie jak hydrochlorotiazyd, zawarty w leku CoAprovel, mogą mieć wpływ na inne leki. Bez ścisłego nadzoru lekarza prowadzącego, nie należy stosować jednocześnie z lekiem CoAprovel preparatów zawierających lit.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku CoAprovel” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki oszczędzające potas lub inne leki moczopędne (tabletki odwadniające)
- niektóre leki przeczyszczające
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej
- leki stosowane w niedoborze witaminy D
- leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (leki doustne takie jak repaglinid lub insuliny)
- karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki).

Jest również ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, czy pacjent zażywa inne leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi, steroidy, leki stosowane w chorobie nowotworowej, leki przeciwbólowe, leki stosowane w zapaleniu stawów lub żywice - kolestyraminę i kolestypol, stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi.

CoAprovel z jedzeniem i pić

CoAprovel może być zażywany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Z powodu obecności hydrochlorotiazylu w leku CoAprovel, jeśli pacjent spożywa alkohol w czasie leczenia tym lekiem, może odczuwać nasilenie zawrotów głowy w pozycji stojącej, a szczególnie gdy zmienia pozycję z siedzącej na stojącą.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku CoAprovel przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku CoAprovel. Nie zaleca się stosowania leku CoAprovel we wczesnym okresie ciąży i nie wolno przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

Karmienie piersią

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. CoAprovel nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza gdy karmiony jest noworodek lub wcześniak.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne aby CoAprovel wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów, przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

CoAprovel zawiera laktozę. Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

Lek CoAprovel zawiera sód. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować CoAprovel

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.

Dawkowanie

Zalecana dawka leku CoAprovel, to jedna tabletkę na dobę. Lekarz prowadzący zwykle zaleca stosowanie leku CoAprovel, gdy dotychczasowe leczenie nie obniżyło wystarczająco ciśnienia. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, jak przeprowadzić zmianę z dotychczasowego leczenia na leczenie lekiem CoAprovel.

Sposób podania

Lek CoAprovel **stosuje się doustnie**. Tabletki należy połykać, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). CoAprovel może być przyjmowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, żeby kontynuować leczenie lekiem CoAprovel tak długo, jak zalecił to lekarz.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CoAprovel

W razie przypadkowego zastosowania za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Nie należy podawać leku CoAprovel dzieciom

Nie należy podawać leku CoAprovel dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Pominięcie zastosowania leku CoAprovel

W przypadku opuszczenia dawki leku, następną dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań mogą być poważne i mogą wymagać pomocy medycznej.

U pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka.

W przypadku pojawienia się jakiegokolwiek z powyższych objawów lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy przerwać przyjmowanie leku CoAprovel i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej określono następująco:

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych lekiem CoAprovel to:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności/wymioty,
- zaburzenia oddawania moczu,
- zmęczenie,
- zawroty głowy (w tym podczas podnoszenia się z pozycji leżącej do pozycji siedzącej),
- badania krwi mogą wykazać zwiększenie aktywności enzymów, które określają czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) oraz zwiększone stężenia substancji, które określają czynność nerek (azot mocznikowy, kreatynina).

Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- biegunka,
- niskie ciśnienie tętnicze krwi,
- omdlenia,
- zwiększenie częstości skurczów serca,
- napadowe zaczerwienienie twarzy,
- obrzęki i zaburzenia czynności seksualnych (problemy ze sprawnością seksualną),
- badania krwi mogą wykazać zmniejszenie stężenia potasu i sodu we krwi.

Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

Działania niepożądane, o których donoszono po wprowadzeniu leku CoAprovel do obrotu

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku CoAprovel do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznaną należą: ból głowy, dzwonięcie w uszach, kaszel, zaburzenia smaku, niestrawność, bóle mięśniowe i stawowe, nieprawidłowa czynność wątroby i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia potasu we krwi i reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka, pokrzywka, obrzęki twarzy, w okolicy warg, ust, języka lub gardła. Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczki (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu).

Podobnie jak w przypadku jakichkolwiek leków złożonych, w których skład wchodzi dwie substancje czynne, nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych, związanych z każdym składnikiem leku z osobna.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem samego irbesartanu

Dodatkowo, oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej donoszono także o występowaniu bólów w klatce piersiowej, ciężkich reakcji alergicznych (wstrząs anafilaktyczny), o zmniejszonej liczbie czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i bladość) i o zmniejszonej liczbie płytek krwi (krwinki odpowiedzialne za krzepnięcie krwi) oraz małym stężeniu cukru we krwi.

Dodatkowe działania niepożądane związane z hydrochlorotiazydem podawanym osobno

Utrata apetytu; podrażnienie żołądka; skurcze żołądka; zaparcie; żółtaczka (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu); zapalenie trzustki charakteryzujące się bardzo silnym bólem w górnej części

brzucha, często z nudnościami i wymiotami; zaburzenia snu; depresja; zamglone widzenie; niedobór białych krwinek, który może powodować częste występowanie zakażeń, gorączkę; zmniejszenie liczby płytek (komórek krwi odpowiedzialnych za proces krzepnięcia krwi), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), charakteryzujące się uczuciem zmęczenia, bólami głowy, brakiem oddechu w czasie wykonywania wysiłków, zawrotami głowy i bladością; choroby nerek; zaburzenia płuc, w tym zapalenie płuc lub tworzenie się płynu w płucach; zwiększenie wrażliwości skóry na słońce; zapalenie naczyń; choroba skóry w wyniku której następuje złuszczenie skóry na całym ciele; skórna postać toczenia rumieniowatego, który rozpoznaje się na podstawie wysypki mogącej pojawić się na twarzy, szyi i głowie; reakcje alergiczne; słabość i skurcz mięśni; zaburzenia pracy serca; spadek ciśnienia krwi po zmianie pozycji ciała; obrzęk ślinianek; duże stężenie cukru we krwi; obecność cukru w moczu; zwiększenie stężenia pewnych rodzajów tłuszczów we krwi; duże stężenie kwasu moczowego we krwi, które może powodować dnę moczanową.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż 1 na 10 000 osób): ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie).

Częstość występowania „częstość nieznana” (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych): nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry), osłabienie wzroku lub ból oczu na skutek podwyższonego ciśnienia [możliwe objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (wysięk naczyniówkowy) lub ostrej jaskry zamkniętego kąta].

Wiadomym jest, że działania niepożądane związane z hydrochlorotiazylem mogą nasilać się wraz ze wzrostem jego dawki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek CoAprovel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CoAprovel

- Substancjami czynnymi są irbesartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletki leku CoAprovel 300 mg/12,5 mg zawiera 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna uwodniona, skrobia kukurydziana żelowana, żelaza tlenek czerwony i żółty (E172). Patrz punkt 2. „CoAprovel zawiera laktozę”.

Jak wygląda lek CoAprovel i co zawiera opakowanie

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletki są barwy brzoskwiowej, obustronnie wypukłe, owalne, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2776 po drugiej stronie.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletki pakowane są w blistry zawierające 14, 28, 56 lub 98 tabletek. W obrocie znajdują się również blistry podzielone na dawki pojedyncze, zawierające 56 x 1 tabletkę przeznaczone dla leczenia zamkniętego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane
irbesartan/hydrochlorotiazyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest CoAprovel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CoAprovel
3. Jak stosować CoAprovel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać CoAprovel
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest CoAprovel i w jakim celu się go stosuje

CoAprovel jest połączeniem dwóch substancji czynnych, irbesartanu i hydrochlorotiazyd.

Irbesartan należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych, powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Hydrochlorotiazyd jest jednym z grupy leków (zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi), który powoduje zwiększenie wydalania moczu, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.

Te dwa czynne składniki leku CoAprovel współdziałają ze sobą, powodując większe obniżenie ciśnienia krwi, niż każdy z tych leków podawany oddzielnie.

CoAprovel jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, kiedy zastosowanie irbesartanu lub hydrochlorotiazyd oddzielnie, nie zapewnia właściwej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CoAprovel

Kiedy nie należy stosować leku CoAprovel:

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na hydrochlorotiazyd lub jakiegokolwiek inne pochodne sulfonamidów
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku CoAprovel również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Cięża”)
- jeśli u pacjenta występują **poważne schorzenia wątroby lub nerek**
- jeśli u pacjenta występują **trudności w oddawaniu moczu**
- jeśli lekarz stwierdzi, że u pacjenta występują **stałe zwiększenie stężenia wapnia lub zmniejszenie stężenia potasu we krwi**
- **jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek** i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren
- jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił **nowotwór złośliwy skóry** lub **jeśli w trakcie leczenia pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna**. Leczenie hydrochlorotiazydem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów nowotworów

złośliwych skóry i warg (nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry). Podczas stosowania leku CoAprovel należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku CoAprovel **należy zwrócić się do lekarza prowadzącego**, jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych poniżej stanów:

- jeśli u pacjenta występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia nerek** lub przeprowadzono **przeszczep nerki**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia serca**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia wątroby**
- jeśli u pacjenta występuje **cukrzyca**
- jeśli u pacjenta występuje **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądność twarzy, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjent jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli u pacjenta występuje **toczeń rumieniowaty** (znany także jako toczeń lub SLE)
- jeśli u pacjenta występuje **pierwotny hiperaldosteronizm** (stan związany z nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu w organizmie, co powoduje zatrzymanie sodu i, w następstwie, wzrost ciśnienia tętniczego krwi)
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazydu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po przyjęciu leku CoAprovel u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku CoAprovel”.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku CoAprovel we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie (patrz punkt „Ciąża”).

Należy również poinformować lekarza prowadzącego:

- jeśli pacjent stosuje **diętę ubogosolną**
- jeśli u pacjenta występują objawy, takie jak: **nieprawidłowe pragnienie, suchość w ustach, ogólne osłabienie, senność, bóle mięśniowe lub skurcze, nudności, wymioty** lub **nieprawidłowo przyspieszona czynność serca**, które mogą wskazywać na nadmierne działanie hydrochlorotiazydu (zawartego w leku CoAprovel)
- jeśli pacjent zaobserwuje zwiększenie **wrażliwości skóry na słońce** z objawami poparzenia słonecznego (takimi jak: zaczerwienienie, swędzenie, obrzmienie, złuszczenie) występującymi szybciej niż zwykle
- jeśli pacjent ma być poddany jakiegokolwiek **zabiegowi operacyjnemu** lub **mają być zastosowane u niego leki znieczulające**
- jeśli wystąpi **osłabienie wzroku lub ból w jednym oku lub obu oczach** podczas stosowania leku CoAprovel. Mogą być to objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (wysięk naczyniówkowy) lub zwiększenia ciśnienia we wnętrzu oka (jaskra) - mogą one wystąpić w przedziale od kilku godzin do tygodnia od przyjęcia leku CoAprovel. Może to prowadzić do stałej utraty wzroku, jeśli nie jest leczone. Jeśli pacjent wcześniej miał uczulenie na penicylinę lub sulfonamidy, może u niego istnieć większe ryzyko wystąpienia powyższych

objawów. W takim przypadku należy przerwać stosowanie leku CoAprovel i niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Hydrochlorotiazyd, zawarty w tym leku, może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

Dzieci i młodzież

Leku CoAprovel nie należy stosować u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat).

Inne leki i CoAprovel

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leki moczopędne, takie jak hydrochlorotiazyd, zawarty w leku CoAprovel, mogą mieć wpływ na inne leki. Bez ścisłego nadzoru lekarza prowadzącego, nie należy stosować jednocześnie z lekiem CoAprovel preparatów zawierających lit.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku CoAprovel” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki oszczędzające potas lub inne leki moczopędne (tabletki odwadniające)
- niektóre leki przeczyszczające
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej
- leki stosowane w niedoborze witaminy D
- leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (leki doustne takie jak repaglinid lub insuliny)
- karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki).

Jest również ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, czy pacjent zażywa inne leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi, steroidy, leki stosowane w chorobie nowotworowej, leki przeciwbólowe, leki stosowane w zapaleniu stawów lub żywice - kolestyraminę i kolestypol, stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi.

CoAprovel z jedzeniem i pić

CoAprovel może być zażywany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Z powodu obecności hydrochlorotiazidu w leku CoAprovel, jeśli pacjent spożywa alkohol w czasie leczenia tym lekiem, może odczuwać nasilenie zawrotów głowy w pozycji stojącej, a szczególnie gdy zmienia pozycję z siedzącej na stojącą.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku CoAprovel przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku CoAprovel. Nie zaleca się stosowania leku CoAprovel we wczesnym okresie ciąży i nie wolno przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

Karmienie piersią

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. CoAprovel nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza gdy karmiony jest noworodek lub wcześniak.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn:

Jest mało prawdopodobne aby CoAprovel wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów, przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

CoAprovel zawiera laktozę. Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

Lek CoAprovel zawiera sól. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować CoAprovel

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.

Dawkowanie

Zalecana dawka leku CoAprovel, to jedna lub dwie tabletki na dobę. Lekarz prowadzący zwykle zaleca stosowanie leku CoAprovel, gdy dotychczasowe leczenie nie obniżyło wystarczająco ciśnienia. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, jak przeprowadzić zmianę z dotychczasowego leczenia na leczenie lekiem CoAprovel.

Sposób podania

Lek CoAprovel **stosuje się doustnie**. Tabletki należy połykać, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). CoAprovel może być przyjmowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, żeby kontynuować leczenie lekiem CoAprovel tak długo, jak zalecił to lekarz.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CoAprovel

W razie przypadkowego zastosowania za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Nie należy podawać leku CoAprovel dzieciom

Nie należy podawać leku CoAprovel dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Pominięcie zastosowania leku CoAprovel

W przypadku opuszczenia dawki leku, następną dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań mogą być poważne i mogą wymagać pomocy medycznej.

U pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka.

W przypadku pojawienia się jakiegokolwiek z powyższych objawów lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy przerwać przyjmowanie leku CoAprovel i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej określono następująco:

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych lekiem CoAprovel to:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności/wymioty,
- zaburzenia oddawania moczu,
- zmęczenie,
- zawroty głowy (w tym podczas podnoszenia się z pozycji leżącej do pozycji siedzącej),
- badania krwi mogą wykazać zwiększenie aktywności enzymów, które określają czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) oraz zwiększone stężenia substancji, które określają czynność nerek (azot mocznikowy, kreatynina).

Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- biegunka,
- niskie ciśnienie tętnicze krwi,
- omdlenia,
- zwiększenie częstości skurczów serca,
- napadowe zaczerwienienie twarzy,
- obrzęki i zaburzenia czynności seksualnych (problemy ze sprawnością seksualną),
- badania krwi mogą wykazać zmniejszenie stężenia potasu i sodu we krwi.

Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

Działania niepożądane, o których donoszono po wprowadzeniu leku CoAprovel do obrotu

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku CoAprovel do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznana należą: ból głowy, dzwonięcie w uszach, kaszel, zaburzenia smaku, niestrawność, bóle mięśniowe i stawowe, nieprawidłowa czynność wątroby i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia potasu we krwi i reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka, pokrzywka, obrzęki twarzy, w okolicy warg, ust, języka lub gardła. Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczki (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu).

Podobnie jak w przypadku jakichkolwiek leków złożonych, w których skład wchodzi dwie substancje czynne, nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych, związanych z każdym składnikiem leku z osobna.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem samego irbesartanu

Dodatkowo, oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej donoszono także o występowaniu bólów w klatce piersiowej, ciężkich reakcji alergicznych (wstrząs anafilaktyczny), o zmniejszonej liczbie czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i bladość) i o zmniejszonej liczbie płytek krwi (krwinki odpowiedzialne za krzepnięcie krwi) oraz małym stężeniu cukru we krwi.

Dodatkowe działania niepożądane związane z hydrochlorotiazydem podawanym osobno

Utrata apetytu; podrażnienie żołądka; skurcze żołądka; zaparcie; żółtaczka (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu); zapalenie trzustki charakteryzujące się bardzo silnym bólem w górnej części

brzucha, często z nudnościami i wymiotami; zaburzenia snu; depresja; zamglone widzenie; niedobór białych krwinek, który może powodować częste występowanie zakażeń, gorączkę; zmniejszenie liczby płytek (komórek krwi odpowiedzialnych za proces krzepnięcia krwi), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), charakteryzujące się uczuciem zmęczenia, bólami głowy, brakiem oddechu w czasie wykonywania wysiłków, zawrotami głowy i bladością; choroby nerek; zaburzenia płuc, w tym zapalenie płuc lub tworzenie się płynu w płucach; zwiększenie wrażliwości skóry na słońce; zapalenie naczyń; choroba skóry w wyniku której następuje złuszczenie skóry na całym ciele; skórna postać toczenia rumieniowatego, który rozpoznaje się na podstawie wysypki mogącej pojawić się na twarzy, szyi i głowie; reakcje alergiczne; słabość i skurcz mięśni; zaburzenia pracy serca; spadek ciśnienia krwi po zmianie pozycji ciała; obrzęk ślinianek; duże stężenie cukru we krwi; obecność cukru w moczu; zwiększenie stężenia pewnych rodzajów tłuszczów we krwi; duże stężenie kwasu moczowego we krwi, które może powodować dnę moczanową.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż 1 na 10 000 osób): ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie).

Częstość występowania „częstość nieznana” (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych): nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry), osłabienie wzroku lub ból oczu na skutek podwyższonego ciśnienia [możliwe objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (wysięk naczyniówkowy) lub ostrej jaskry zamkniętego kąta].

Wiadomym jest, że działania niepożądane związane z hydrochlorotiazylem mogą nasilać się wraz ze wzrostem jego dawki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek CoAprovel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CoAprovel

- Substancjami czynnymi są irbesartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletkowa powlekana leku CoAprovel 150 mg/12,5 mg zawiera 150 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
- Inne składniki leku to laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, hypromeloza, krzemionka koloidalna, magnezu stearynian, tytanu dwutlenek, makrogol 3000, czerwony i żółty tlenek żelaza, воск Carnuba. Patrz punkt 2. „CoAprovel zawiera laktozę”.

Jak wygląda lek CoAprovel i co zawiera opakowanie

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane są barwy brzoskwiowej, obustronnie wypukłe, owalne, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2875 po drugiej stronie.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg tabletki powlekane pakowane są w blistry zawierające 14, 28, 30, 56, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych. W obrocie znajdują się również blistry podzielone na dawki pojedyncze, zawierające 56 x 1 tabletkę przeznaczone dla leczenia zamkniętego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours – Francja
Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane
irbesartan/hydrochlorotiazyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest CoAprovel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CoAprovel
3. Jak stosować CoAprovel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać CoAprovel
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest CoAprovel i w jakim celu się go stosuje

CoAprovel jest połączeniem dwóch substancji czynnych, irbesartanu i hydrochlorotiazyd.

Irbesartan należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych, powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Hydrochlorotiazyd jest jednym z grupy leków (zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi), który powoduje zwiększenie wydalania moczu, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.

Te dwa czynne składniki leku CoAprovel współdziałają ze sobą, powodując większe obniżenie ciśnienia krwi, niż każdy z tych leków podawany oddzielnie.

CoAprovel jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, kiedy zastosowanie irbesartanu lub hydrochlorotiazyd oddzielnie, nie zapewnia właściwej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CoAprovel

Kiedy nie należy stosować leku CoAprovel:

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na hydrochlorotiazyd lub jakiegokolwiek inne pochodne sulfonamidów
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku CoAprovel również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Cięża”)
- jeśli u pacjenta występują **poważne schorzenia wątroby lub nerek**
- jeśli u pacjenta występują **trudności w oddawaniu moczu**
- jeśli lekarz stwierdzi, że u pacjenta występują **stałe zwiększenie stężenia wapnia lub zmniejszenie stężenia potasu we krwi**
- **jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek** i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren
- jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił **nowotwór złośliwy skóry** lub **jeśli w trakcie leczenia pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna**. Leczenie hydrochlorotiazydem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów nowotworów

złośliwych skóry i warg (nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry). Podczas stosowania leku CoAprovel należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku CoAprovel **należy zwrócić się do lekarza prowadzącego**, jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych poniżej stanów:

- jeśli u pacjenta występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia nerek** lub przeprowadzono **przeszczep nerki**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia serca**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia wątroby**
- jeśli u pacjenta występuje **cukrzyca**
- jeśli u pacjenta występuje **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądność twarzy, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjent jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli u pacjenta występuje **toczeń rumieniowaty** (znany także jako toczeń lub SLE)
- jeśli u pacjenta występuje **pierwotny hiperaldosteronizm** (stan związany z nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu w organizmie, co powoduje zatrzymanie sodu i, w następstwie, wzrost ciśnienia tętniczego krwi)
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazydu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po przyjęciu leku CoAprovel u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku CoAprovel”.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku CoAprovel we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie (patrz punkt „Ciąża”).

Należy również poinformować lekarza prowadzącego:

- jeśli pacjent stosuje **diętę ubogosolną**
- jeśli u pacjenta występują objawy, takie jak: **nieprawidłowe pragnienie, suchość w ustach, ogólne osłabienie, senność, bóle mięśniowe lub skurcze, nudności, wymioty** lub **nieprawidłowo przyspieszona czynność serca**, które mogą wskazywać na nadmierne działanie hydrochlorotiazydu (zawartego w leku CoAprovel)
- jeśli pacjent zaobserwuje zwiększenie **wrażliwości skóry na słońce** z objawami poparzenia słonecznego (takimi jak: zaczerwienienie, swędzenie, obrzmienie, złuszczenie) występującymi szybciej niż zwykle
- jeśli pacjent ma być poddany jakiegokolwiek **zabiegowi operacyjnemu** lub **mają być zastosowane u niego leki znieczulające**
- jeśli wystąpi **osłabienie wzroku lub ból w jednym oku lub obu oczach** podczas stosowania leku CoAprovel. Mogą być to objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (wysięk naczyniówkowy) lub zwiększenia ciśnienia we wnętrzu oka (jaskra) - mogą one wystąpić w przedziale od kilku godzin do tygodnia od przyjęcia leku CoAprovel. Może to prowadzić do stałej utraty wzroku, jeśli nie jest leczone. Jeśli pacjent wcześniej miał uczulenie na penicylinę lub sulfonamidy, może u niego istnieć większe ryzyko wystąpienia powyższych

objawów. W takim przypadku należy przerwać stosowanie leku CoAprovel i niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Hydrochlorotiazyd, zawarty w tym leku, może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

Dzieci i młodzież

Leku CoAprovel nie należy stosować u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat).

Inne leki i CoAprovel

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leki moczopędne, takie jak hydrochlorotiazyd, zawarty w leku CoAprovel, mogą mieć wpływ na inne leki. Bez ścisłego nadzoru lekarza prowadzącego, nie należy stosować jednocześnie z lekiem CoAprovel preparatów zawierających lit.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku CoAprovel” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki oszczędzające potas lub inne leki moczopędne (tabletki odwadniające)
- niektóre leki przeczyszczające
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej
- leki stosowane w niedoborze witaminy D
- leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (leki doustne takie jak repaglinid lub insuliny)
- karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki).

Jest również ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, czy pacjent zażywa inne leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi, steroidy, leki stosowane w chorobie nowotworowej, leki przeciwbólowe, leki stosowane w zapaleniu stawów lub żywice - kolestyraminę i kolestypol, stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi.

CoAprovel z jedzeniem i pić

CoAprovel może być zażywany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Z powodu obecności hydrochlorotiazidu w leku CoAprovel, jeśli pacjent spożywa alkohol w czasie leczenia tym lekiem, może odczuwać nasilenie zawrotów głowy w pozycji stojącej, a szczególnie gdy zmienia pozycję z siedzącej na stojącą.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku CoAprovel przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku CoAprovel. Nie zaleca się stosowania leku CoAprovel we wczesnym okresie ciąży i nie wolno przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

Karmienie piersią

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. CoAprovel nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza gdy karmiony jest noworodek lub wcześniak.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn:

Jest mało prawdopodobne aby CoAprovel wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów, przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

CoAprovel zawiera laktozę. Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

Lek CoAprovel zawiera sól. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować CoAprovel

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.

Dawkowanie

Zalecana dawka leku CoAprovel, to jedna tabletkę na dobę. Lekarz prowadzący zwykle zaleca stosowanie leku CoAprovel, gdy dotychczasowe leczenie nie obniżyło wystarczająco ciśnienia. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, jak przeprowadzić zmianę z dotychczasowego leczenia na leczenie lekiem CoAprovel.

Sposób podania

Lek CoAprovel **stosuje się doustnie**. Tabletki należy połykać, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). CoAprovel może być przyjmowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, żeby kontynuować leczenie lekiem CoAprovel tak długo, jak zalecił to lekarz.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CoAprovel

W razie przypadkowego zastosowania za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Nie należy podawać leku CoAprovel dzieciom

Nie należy podawać leku CoAprovel dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Pominięcie zastosowania leku CoAprovel

W przypadku opuszczenia dawki leku, następną dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań mogą być poważne i mogą wymagać pomocy medycznej.

U pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka.

W przypadku pojawienia się jakiegokolwiek z powyższych objawów lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy przerwać przyjmowanie leku CoAprovel i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej określono następująco:

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych lekiem CoAprovel to:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności/wymioty,
- zaburzenia oddawania moczu,
- zmęczenie,
- zawroty głowy (w tym podczas podnoszenia się z pozycji leżącej do pozycji siedzącej),
- badania krwi mogą wykazać zwiększenie aktywności enzymów, które określają czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) oraz zwiększone stężenia substancji, które określają czynność nerek (azot mocznikowy, kreatynina).

Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- biegunka,
- niskie ciśnienie tętnicze krwi,
- omdlenia,
- zwiększenie częstości skurczów serca,
- napadowe zaczerwienienie twarzy,
- obrzęki i zaburzenia czynności seksualnych (problemy ze sprawnością seksualną),
- badania krwi mogą wykazać zmniejszenie stężenia potasu i sodu we krwi.

Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

Działania niepożądane, o których donoszono po wprowadzeniu leku CoAprovel do obrotu

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku CoAprovel do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznaną należą: ból głowy, dzwonięcie w uszach, kaszel, zaburzenia smaku, niestrawność, bóle mięśniowe i stawowe, nieprawidłowa czynność wątroby i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia potasu we krwi i reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka, pokrzywka, obrzęki twarzy, w okolicy warg, ust, języka lub gardła. Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczki (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu).

Podobnie jak w przypadku jakichkolwiek leków złożonych, w których skład wchodzi dwie substancje czynne, nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych, związanych z każdym składnikiem leku z osobna.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem samego irbesartanu

Dodatkowo, oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej donoszono także o występowaniu bólów w klatce piersiowej, ciężkich reakcji alergicznych (wstrząs anafilaktyczny), o zmniejszonej liczbie czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i bladość) i o zmniejszonej liczbie płytek krwi (krwinki odpowiedzialne za krzepnięcie krwi) oraz małym stężeniu cukru we krwi.

Dodatkowe działania niepożądane związane z hydrochlorotiazydem podawanym osobno

Utrata apetytu; podrażnienie żołądka; skurcze żołądka; zaparcie; żółtaczka (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu); zapalenie trzustki charakteryzujące się bardzo silnym bólem w górnej części

brzucha, często z nudnościami i wymiotami; zaburzenia snu; depresja; zamglone widzenie; niedobór białych krwinek, który może powodować częste występowanie zakażeń, gorączkę; zmniejszenie liczby płytek (komórek krwi odpowiedzialnych za proces krzepnięcia krwi), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), charakteryzujące się uczuciem zmęczenia, bólami głowy, brakiem oddechu w czasie wykonywania wysiłków, zawrotami głowy i bladością; choroby nerek; zaburzenia płuc, w tym zapalenie płuc lub tworzenie się płynu w płucach; zwiększenie wrażliwości skóry na słońce; zapalenie naczyń; choroba skóry w wyniku której następuje złuszczenie skóry na całym ciele; skórna postać toczenia rumieniowatego, który rozpoznaje się na podstawie wysypki mogącej pojawić się na twarzy, szyi i głowie; reakcje alergiczne; słabość i skurcz mięśni; zaburzenia pracy serca; spadek ciśnienia krwi po zmianie pozycji ciała; obrzęk ślinianek; duże stężenie cukru we krwi; obecność cukru w moczu; zwiększenie stężenia pewnych rodzajów tłuszczów we krwi; duże stężenie kwasu moczowego we krwi, które może powodować dnę moczanową.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż 1 na 10 000 osób): ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie).

Częstość występowania „częstość nieznana” (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych): nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry), osłabienie wzroku lub ból oczu na skutek podwyższonego ciśnienia [możliwe objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (wysięk naczyniówkowy) lub ostrej jaskry zamkniętego kąta].

Wiadomym jest, że działania niepożądane związane z hydrochlorotiazylem mogą nasilać się wraz ze wzrostem jego dawki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek CoAprovel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CoAprovel

- Substancjami czynnymi są irbesartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletkowa powlekana leku CoAprovel 300 mg/12,5 mg zawiera 300 mg irbesartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.
- Inne składniki leku to laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, hypromeloza, krzemionka koloidalna, magnezu stearynian, tytanu dwutlenek, makrogol 3000, czerwony i żółty tlenek żelaza, воск Carnuba. Patrz punkt 2. „CoAprovel zawiera laktozę”.

Jak wygląda lek CoAprovel i co zawiera opakowanie

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane są barwy brzoskwiowej, obustronnie wypukłe, owalne, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2876 po drugiej stronie.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg tabletki powlekane pakowane są w blistry zawierające 14, 28, 30, 56, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych. W obrocie znajdują się również blistry podzielone na dawki pojedyncze, zawierające 56 x 1 tabletkę przeznaczone dla leczenia zamkniętego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francja

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta
CoAprovel 300 mg/25 mg tabletki powlekane
irbesartan/hydrochlorotiazyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest CoAprovel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CoAprovel
3. Jak stosować CoAprovel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać CoAprovel
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest CoAprovel i w jakim celu się go stosuje

CoAprovel jest połączeniem dwóch substancji czynnych, irbesartanu i hydrochlorotiazyd.

Irbesartan należy do grupy leków znanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją produkowaną w organizmie, która wiąże się z receptorami w naczyniach krwionośnych, powodując ich zwężenie. Powoduje to zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Irbesartan zapobiega wiązaniu się angiotensyny II z tymi receptorami, powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Hydrochlorotiazyd jest jednym z grupy leków (zwanymi tiazydowymi lekami moczopędnymi), który powoduje zwiększenie wydalania moczu, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.

Te dwa czynne składniki leku CoAprovel współdziałają ze sobą, powodując większe obniżenie ciśnienia krwi, niż każdy z tych leków podawany oddzielnie.

CoAprovel jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, kiedy zastosowanie irbesartanu lub hydrochlorotiazyd oddzielnie, nie zapewnia właściwej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CoAprovel

Kiedy nie należy stosować leku CoAprovel:

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na irbesartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na hydrochlorotiazyd lub jakiegokolwiek inne pochodne sulfonamidów
- jeśli pacjentka jest w **ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące**. (Lepiej unikać stosowania leku CoAprovel również we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Cięża”)
- jeśli u pacjenta występują **poważne schorzenia wątroby lub nerek**
- jeśli u pacjenta występują **trudności w oddawaniu moczu**
- jeśli lekarz stwierdzi, że u pacjenta występują **stałe zwiększenie stężenia wapnia lub zmniejszenie stężenia potasu we krwi**
- **jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek** i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren
- jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił **nowotwór złośliwy skóry** lub **jeśli w trakcie leczenia pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna**. Leczenie hydrochlorotiazydem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów nowotworów

złośliwych skóry i warg (nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry). Podczas stosowania leku CoAprovel należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku CoAprovel **należy zwrócić się do lekarza prowadzącego**, jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych poniżej stanów:

- jeśli u pacjenta występują **intensywne wymioty lub biegunka**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia nerek** lub przeprowadzono **przeszczep nerki**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia serca**
- jeśli u pacjenta występują **schorzenia wątroby**
- jeśli u pacjenta występuje **cukrzyca**
- jeśli u pacjenta występuje **małe stężenie cukru we krwi** (objawy mogą obejmować pocenie się, osłabienie, głód, zawroty głowy, drżenie, ból głowy, nagłe zaczerwienienie lub błądź twarży, drętwienie, szybkie bicie serca), zwłaszcza jeśli pacjent jest leczony z powodu cukrzycy
- jeśli u pacjenta występuje **toczeń rumieniowaty** (znany także jako toczeń lub SLE)
- jeśli u pacjenta występuje **pierwotny hiperaldosteronizm** (stan związany z nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu w organizmie, co powoduje zatrzymanie sodu i, w następstwie, wzrost ciśnienia tętniczego krwi)
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren.
- jeśli w przeszłości po przyjęciu hydrochlorotiazydu u pacjenta występowały problemy z oddychaniem lub płucami (w tym zapalenie płuc lub gromadzenie się płynu w płucach). Jeśli po przyjęciu leku CoAprovel u pacjenta wystąpi ciężka duszność lub trudności z oddychaniem, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku CoAprovel”.

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku CoAprovel we wczesnym okresie ciąży i nie należy przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ może być on bardzo szkodliwy dla dziecka, gdyby został zastosowany w tym okresie (patrz punkt „Ciąża”).

Należy również poinformować lekarza prowadzącego:

- jeśli pacjent stosuje **diętę ubogosolną**
- jeśli u pacjenta występują objawy, takie jak: **nieprawidłowe pragnienie, suchość w ustach, ogólne osłabienie, senność, bóle mięśniowe lub skurcze, nudności, wymioty** lub **nieprawidłowo przyspieszona czynność serca**, które mogą wskazywać na nadmierne działanie hydrochlorotiazydu (zawartego w leku CoAprovel)
- jeśli pacjent zaobserwuje zwiększenie **wrażliwości skóry na słońce** z objawami poparzenia słonecznego (takimi jak: zaczerwienienie, swędzenie, obrzmienie, złuszczenie) występującymi szybciej niż zwykle
- jeśli pacjent ma być poddany jakiegokolwiek **zabiegowi operacyjnemu** lub **mają być zastosowane u niego leki znieczulające**
- jeśli wystąpi **osłabienie wzroku lub ból w jednym oku lub obu oczach** podczas stosowania leku CoAprovel. Mogą być to objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (wysięk naczyniówkowy) lub zwiększenia ciśnienia we wnętrzu oka (jaskra) - mogą one wystąpić w przedziale od kilku godzin do tygodnia od przyjęcia leku CoAprovel. Może to prowadzić do stałej utraty wzroku, jeśli nie jest leczone. Jeśli pacjent wcześniej miał uczulenie na penicylinę lub sulfonamidy, może u niego istnieć większe ryzyko wystąpienia powyższych

objawów. W takim przypadku należy przerwać stosowanie leku CoAprovel i niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Hydrochlorotiazyd, zawarty w tym leku, może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

Dzieci i młodzież

Leku CoAprovel nie należy stosować u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat).

Inne leki i CoAprovel

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Leki moczopędne, takie jak hydrochlorotiazyd, zawarty w leku CoAprovel, mogą mieć wpływ na inne leki. Bez ścisłego nadzoru lekarza prowadzącego, nie należy stosować jednocześnie z lekiem CoAprovel preparatów zawierających lit.

Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie należy stosować leku CoAprovel” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Może być niezbędne badanie krwi, jeśli pacjent przyjmuje:

- preparaty uzupełniające potas
- zamienniki soli kuchennej zawierające potas
- leki oszczędzające potas lub inne leki moczopędne (tabletki odwadniające)
- niektóre leki przeczyszczające
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej
- leki stosowane w niedoborze witaminy D
- leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (leki doustne takie jak repaglinid lub insuliny)
- karbamazepinę (lek stosowany w leczeniu padaczki).

Jest również ważne, żeby poinformować lekarza prowadzącego, czy pacjent zażywa inne leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi, steroidy, leki stosowane w chorobie nowotworowej, leki przeciwbólowe, leki stosowane w zapaleniu stawów lub żywice - kolestyraminę i kolestypol, stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi.

CoAprovel z jedzeniem i pić

CoAprovel może być zażywany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Z powodu obecności hydrochlorotiazidu w leku CoAprovel, jeśli pacjent spożywa alkohol w czasie leczenia tym lekiem, może odczuwać nasilenie zawrotów głowy w pozycji stojącej, a szczególnie gdy zmienia pozycję z siedzącej na stojącą.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zwykle zaleci przerwanie stosowania leku CoAprovel przed zajściem w ciążę lub gdy pacjentka dowie się, że jest w ciąży i zaleci stosowanie innego leku zamiast leku CoAprovel. Nie zaleca się stosowania leku CoAprovel we wczesnym okresie ciąży i nie wolno przyjmować leku, jeśli pacjentka jest w ciąży trwającej dłużej niż 3 miesiące, ponieważ stosowany po trzecim miesiącu ciąży może być bardzo szkodliwy dla dziecka.

Karmienie piersią

Lekarz prowadzący musi zostać poinformowany, jeśli pacjentka jest w okresie karmienia piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią. CoAprovel nie jest zalecany do stosowania u matek w okresie karmienia piersią. Lekarz prowadzący może zastosować inne leczenie, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, zwłaszcza gdy karmiony jest noworodek lub wcześniak.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn:

Jest mało prawdopodobne aby CoAprovel wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Jednakże, rzadko podczas leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. W przypadku wystąpienia tych objawów, przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

CoAprovel zawiera laktozę. Pacjenci z nietolerancją niektórych cukrów (np. laktozy), powinni skontaktować się z lekarzem zanim zastosują ten lek.

Lek CoAprovel zawiera sól. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować CoAprovel

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.

Dawkowanie

Zalecana dawka leku CoAprovel, to jedna tabletkę na dobę. Lekarz prowadzący zwykle zaleca stosowanie leku CoAprovel, gdy dotychczasowe leczenie nie obniżyło wystarczająco ciśnienia. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta, jak przeprowadzić zmianę z dotychczasowego leczenia na leczenie lekiem CoAprovel.

Sposób podania

Lek CoAprovel **stosuje się doustnie**. Tabletki należy połykać, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody). CoAprovel może być przyjmowany w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Należy starać się przyjmować dawkę dobową codziennie, o tej samej porze. Ważne jest, żeby kontynuować leczenie lekiem CoAprovel tak długo, jak zalecił to lekarz.

Maksymalne działanie obniżające ciśnienie krwi powinno być osiągnięte po 6-8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CoAprovel

W razie przypadkowego zastosowania za dużej ilości tabletek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Nie należy podawać leku CoAprovel dzieciom

Nie należy podawać leku CoAprovel dzieciom poniżej 18 lat. W przypadku połknięcia kilku tabletek przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Pominięcie zastosowania leku CoAprovel

W przypadku opuszczenia dawki leku, następną dawkę leku należy przyjąć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z tych działań mogą być poważne i mogą wymagać pomocy medycznej.

U pacjentów przyjmujących irbesartan zgłaszano rzadkie przypadki skórnych reakcji nadwrażliwości (wysypka, pokrzywka), a także obrzęki twarzy, w okolicy warg i(lub) języka.

W przypadku pojawienia się jakiegokolwiek z powyższych objawów lub wystąpienia trudności w oddychaniu należy przerwać przyjmowanie leku CoAprovel i natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Częstość występowania działań niepożądanych podanych poniżej określono następująco:

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych lekiem CoAprovel to:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności/wymioty,
- zaburzenia oddawania moczu,
- zmęczenie,
- zawroty głowy (w tym podczas podnoszenia się z pozycji leżącej do pozycji siedzącej),
- badania krwi mogą wykazać zwiększenie aktywności enzymów, które określają czynność mięśni i serca (kinaza kreatynowa) oraz zwiększone stężenia substancji, które określają czynność nerek (azot mocznikowy, kreatynina).

Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- biegunka,
- niskie ciśnienie tętnicze krwi,
- omdlenia,
- zwiększenie częstości skurczów serca,
- napadowe zaczerwienienie twarzy,
- obrzęki i zaburzenia czynności seksualnych (problemy ze sprawnością seksualną),
- badania krwi mogą wykazać zmniejszenie stężenia potasu i sodu we krwi.

Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stwarza pacjentowi kłopoty, należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym.

Działania niepożądane, o których donoszono po wprowadzeniu leku CoAprovel do obrotu

Pewne działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu leku CoAprovel do obrotu. Do działań niepożądanych, których częstość występowania jest nieznaną należą: ból głowy, dzwonięcie w uszach, kaszel, zaburzenia smaku, niestrawność, bóle mięśniowe i stawowe, nieprawidłowa czynność wątroby i zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia potasu we krwi i reakcje nadwrażliwości, takie jak: wysypka, pokrzywka, obrzęki twarzy, w okolicy warg, ust, języka lub gardła. Odnotowano również niezbyt częste przypadki żółtaczki (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu).

Podobnie jak w przypadku jakichkolwiek leków złożonych, w których skład wchodzi dwie substancje czynne, nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych, związanych z każdym składnikiem leku z osobna.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem samego irbesartanu

Dodatkowo, oprócz działań niepożądanych, wymienionych powyżej donoszono także o występowaniu bólów w klatce piersiowej, ciężkich reakcji alergicznych (wstrząs anafilaktyczny), o zmniejszonej liczbie czerwonych krwinek (niedokrwistość – objawy mogą obejmować zmęczenie, bóle głowy, duszność podczas ćwiczeń, zawroty głowy i bladość) i o zmniejszonej liczbie płytek krwi (krwinki odpowiedzialne za krzepnięcie krwi) oraz małym stężeniu cukru we krwi.

Dodatkowe działania niepożądane związane z hydrochlorotiazydem podawanym osobno

Utrata apetytu; podrażnienie żołądka; skurcze żołądka; zaparcie; żółtaczka (zażółcenie skóry i(lub) białkówki oczu); zapalenie trzustki charakteryzujące się bardzo silnym bólem w górnej części

brzucha, często z nudnościami i wymiotami; zaburzenia snu; depresja; zamglone widzenie; niedobór białych krwinek, który może powodować częste występowanie zakażeń, gorączkę; zmniejszenie liczby płytek (komórek krwi odpowiedzialnych za proces krzepnięcia krwi), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), charakteryzujące się uczuciem zmęczenia, bólami głowy, brakiem oddechu w czasie wykonywania wysiłków, zawrotami głowy i bladością; choroby nerek; zaburzenia płuc, w tym zapalenie płuc lub tworzenie się płynu w płucach; zwiększenie wrażliwości skóry na słońce; zapalenie naczyń; choroba skóry w wyniku której następuje złuszczenie skóry na całym ciele; skórna postać toczenia rumieniowatego, który rozpoznaje się na podstawie wysypki mogącej pojawić się na twarzy, szyi i głowie; reakcje alergiczne; słabość i skurcz mięśni; zaburzenia pracy serca; spadek ciśnienia krwi po zmianie pozycji ciała; obrzęk ślinianek; duże stężenie cukru we krwi; obecność cukru w moczu; zwiększenie stężenia pewnych rodzajów tłuszczów we krwi; duże stężenie kwasu moczowego we krwi, które może powodować dnę moczanową.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż 1 na 10 000 osób): ostra niewydolność oddechowa (objawy obejmują ciężką duszność, gorączkę, osłabienie i splątanie).

Częstość występowania „częstość nieznana” (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych): nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry), osłabienie wzroku lub ból oczu na skutek podwyższonego ciśnienia [możliwe objawy gromadzenia się płynu w unaczynionej błonie otaczającej oko (wysięk naczyniówkowy) lub ostrej jaskry zamkniętego kąta].

Wiadomym jest, że działania niepożądane związane z hydrochlorotiazylem mogą nasilać się wraz ze wzrostem jego dawki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek CoAprovel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CoAprovel

- Substancjami czynnymi są irbesartan i hydrochlorotiazyd. Każda tabletkowa powleczona leku CoAprovel 300 mg/25 mg zawiera 300 mg irbesartanu i 25 mg hydrochlorotiazylu.
- Inne składniki leku to laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, hypromeloza, krzemionka koloidalna, magnezu stearynian, tytanu dwutlenek, makrogol 3350, czerwony, żółty i czarny tlenek żelaza, przeżelatynizowana skrobia kukurydziana, wosk Carnauba. Patrz punkt 2. „CoAprovel zawiera laktozę”.

Jak wygląda lek CoAprovel i co zawiera opakowanie

CoAprovel 300 mg/25 mg tabletki powlekane są barwy różowej, obustronnie wypukłe, owalne, z wytłoczonym sercem po jednej stronie i liczbą 2788 po drugiej stronie.

CoAprovel 300 mg/25 mg tabletki powlekane pakowane są w blistry zawierające 14, 28, 30, 56, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych. W obrocie znajdują się również blistry podzielone na dawki pojedyncze, zawierające 56 x 1 tabletkę przeznaczone dla leczenia zamkniętego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wytwórca

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Francja

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.