Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru CoAprovel, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs EMA/VR/0000242076.

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/CoAprovel](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/coAprovel)

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conţine irbesartan 150 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conţine lactoză 26,65 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

De culoarea piersicii, biconvex, oval, având o inimă gravată pe o faţă şi numărul 2775 inscripţionat pe cealaltă faţă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale.

Această asociere în doză fixă este indicată la pacienţii adulţi a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu irbesartan sau cu hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

CoAprovel se poate administra o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Se poate recomanda creşterea treptată a dozelor prin administrarea separată a fiecărui component (adică irbesartan şi hidroclorotiazidă).

Când este adecvat din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la combinaţiile fixe:

* CoAprovel 150 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienţii a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu hidroclorotiazidă sau cu irbesartan 150 mg, în monoterapie.
* CoAprovel 300 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienţii insuficient controlaţi terapeutic cu irbesartan 300 mg sau cu CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
* CoAprovel 300 mg/25 mg poate fi administrat la pacienţii insuficient controlaţi terapeutic cu CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Nu se recomandă doze mai mari de 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă o dată pe zi.

Când este necesar, CoAprovel se poate asocia cu un alt medicament antihipertensiv (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 şi 5.1).

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

Din cauza prezenţei hidroclorotiazidei în compoziţia sa, CoAprovel nu se recomandă la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). La această grupă de pacienţi, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienţii cu insuficienţă renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

*Insuficienţă hepatică*

CoAprovel nu este indicat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de CoAprovel la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei de CoAprovel la persoanele vârstnice.

*Copii şi adolescenţi*

Nu se recomandă utilizarea CoAprovel la copii şi adolescenţi, deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicaţii

* Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1 sau la alte substanţe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanţă derivată de sulfonamidă)
* Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 şi 4.6)
* Insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
* Hipokaliemie refractară, hipercalcemie
* Insuficienţă hepatică severă, ciroză biliară şi colestază
* Administrarea concomitentă a CoAprovel cu medicamente care conţin aliskiren este contraindicată la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min şi 1,73 m2) (vezi pct. 4.5 şi 5.1).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienţi cu depleţie de volum: CoAprovel a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienţii hipertensivi care nu au alţi factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la pacienţii cu depleţie de volum şi/sau de sodiu, după tratament susţinut cu diuretice, dietă cu restricţie de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea iniţierii tratamentului cu CoAprovel.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară: există un risc crescut de hipotensiune arterială severă şi insuficienţă renală la pacienţii cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcţional, dacă aceştia sunt trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru CoAprovel, cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficienţă renală şi transplant renal: atunci când CoAprovel este utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului, creatininei şi acidului uric. Nu există experienţă privind administrarea CoAprovel la pacienţi cu transplant renal recent. CoAprovel nu trebuie utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenţia azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienţii cu insuficienţă renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min. Cu toate acestea, la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudenţă.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Insuficienţă hepatică: tiazidele trebuie utilizate cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece chiar şi modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot declanşa coma hepatică. Nu există experienţă clinică privind utilizarea CoAprovel la pacienţi cu insuficienţă hepatică.

Stenoză aortică şi mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca şi în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauţie specială la pacienţii cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienţii cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acţionează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea CoAprovel.

Efecte metabolice şi endocrine: tratamentul cu tiazide poate afecta toleranţa la glucoză. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide. Irbesartanul poate induce hipoglicemie, mai ales la pacienții cu diabet zaharat. La pacienții tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice, trebuie luată în considerare o monitorizare adecvată a glicemiei; atunci când este indicat, poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau medicamente antidiabetice (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu diuretice tiazidice s-a asociat cu creşteri ale concentraţiilor plasmatice de colesterol şi trigliceride; cu toate acestea, pentru doza de 12,5 mg hidroclorotiazidă conţinută de CoAprovel nu s-au raportat asemenea efecte sau acestea au fost minime.

La anumiţi pacienţi trataţi cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanşat un atac de gută.

Dezechilibru electrolitic: ca în cazul oricărui pacient tratat cu diuretice, este necesară determinarea periodică a electroliţilor plasmatici, la intervale adecvate.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidrice sau electrolitice (hipokaliemie, hiponatremie şi alcaloză hipocloremică). Semnele de avertizare care preced dezechilibrul hidric sau electrolitic sunt uscăciunea gurii, setea, slăbiciunea, letargia, somnolenţa, neliniştea, durerea sau crampele musculare, oboseala musculară, hipotensiunea arterială, oliguria, tahicardia şi tulburările gastro-intestinale, cum sunt greaţa şi vărsăturile.

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariţie a hipokaliemiei îl au pacienţii cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienţii cu aport oral inadecvat de electroliţi şi cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza componentei irbesartan din CoAprovel, poate să apară hiperkaliemie, în special în prezenţa insuficienţei renale şi/sau a insuficienţei cardiace şi a diabetului zaharat. La pacienţii cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenţii de sare care conţin potasiu trebuie să se administreze cu prudenţă la pacienţii trataţi cu CoAprovel (vezi pct. 4.5).

Nu există dovezi că irbesartanul reduce sau previne hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este, în general, uşor şi, de obicei, nu necesită tratament.

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului şi pot determina o creştere uşoară şi tranzitorie a calcemiei, în absenţa unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcţia glandei paratiroide.

S-a demonstrat că tiazidele determină creşterea eliminării urinare a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie.

Angioedem intestinal:

Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții tratați cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină

II, inclusiv CoAprovel (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale, greață, vărsături și diaree. Simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de

angiotensină II. Dacă se diagnostichează angioedemul intestinal, trebuie întreruptă administrarea de CoAprovel și trebuie inițiată monitorizarea adecvată, până la remisia completă a simptomelor.

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu CoAprovel (vezi pct. 4.5).

Test antidoping: hidroclorotiazida conţinută în acest medicament poate induce o reacţie pozitivă la testul de control antidoping.

Generale: la pacienţii la care tonusul vascular şi funcţia renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficienţă renală acută (vezi pct. 4.5). Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea pronunţată a tensiunii arteriale la pacienţii cu cardiopatie ischemică sau cu boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

La pacienţii cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronşic, pot să apară reacţii de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienţii cu astfel de antecedente.

După utilizarea de diuretice tiazidice, s-au raportat cazuri de agravare sau de activare a lupusului eritematos sistemic.

S-au raportat cazuri de reacţii de fotosensibilitate la diureticele tiazidice (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apar reacţii de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă se consideră necesară readministrarea de diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la raze UVA artificiale.

Sarcina: tratamentul cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) nu trebuie iniţiat în timpul sarcinii. Cu excepţia cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esenţială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 şi 4.6).

Efuziune coroidiană, miopie acută şi glaucom secundar acut cu unghi închis: medicamentele de tip sulfonamide sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacţie indiosincrazică ce duce la efuziune coroidiană cu deficit de câmp vizual, miopie tranzitorie şi glaucom acut cu unghi închis. Având în vedere că hidroclorotiazida este o sulfonamidă, numai cazuri izolate de glaucom acut cu unghi închis au fost raportate până în prezent la hidroclorotiazidă. Simptomele includ debut acut al scăderii acuităţii vizuale sau durere oculară şi, tipic, apar într-un interval de ore până la săptămâni de la începerea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate determina pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal constă în întreruperea administrării medicamentului cât mai curând posibil. Poate fi necesar ca tratamentul medical sau chirurgical prompt să fie luate în considerare dacă tensiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecendente de alergie la sulfonamide sau peniciline (vezi pct. 4.8).

Excipienți:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate conține lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate conține sodiu. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca.

Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemele pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie retras CoAprovel și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienți cu ARDS anterior în urma administrării de hidroclorotiazidă.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Alte medicamente antihipertensive: efectul antihipertensiv al CoAprovel poate fi crescut prin asocierea cu alte antihipertensive. Irbesartanul şi hidroclorotiazida (în doze de până la 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă) s-au administrat în siguranţă în asociere cu alte medicamente antihipertensive, inclusiv cu blocante ale canalelor de calciu şi blocante beta-adrenergice. Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate determina depleţie de volum şi există risc de hipotensiune arterială la iniţierea tratamentului cu irbesartan în monoterapie sau asociat cu diuretice tiazidice, cu excepţia cazurilor în care depleţia de volum a fost corectată înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conţin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creşteri reversibile ale concentraţiilor plasmatice şi toxicităţii litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de CoAprovel. De aceea, asocierea dintre litiu şi CoAprovel nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedeşte necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Medicamente care influenţează kaliemia: efectul de depleţie de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de aşteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potenţat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu şi hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienţei cu alte medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, substituenţi de sare care conţin potasiu sau cu alte medicamente care pot creşte concentraţia plasmatică de potasiu (de exemplu heparina sodică) poate duce la creşterea potasiului plasmatic. La pacienţii cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului plasmatic (vezi pct 4.4).

Medicamente ale căror efecte sunt influenţate de modificările potasiului plasmatic: se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului atunci când se administrează concomitent CoAprovel cu medicamente ale căror efecte sunt influenţate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu digitalice, antiaritmice).

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) şi AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Ca şi în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate creşte riscul de deteriorare a funcţiei renale, cu posibilitatea apariţiei insuficienţei renale acute şi a creşterii potasiului plasmatic, în special la pacienţii cu afectare prealabilă a funcţiei renale. Această asociere trebuie administrată cu prudenţă, în special la vârstnici. Pacienţii trebuie hidrataţi adecvat şi trebuie monitorizată funcţia renală după iniţierea tratamentului asociat şi, ulterior, periodic.

Repaglinidă: irbesartanul poate inhiba OATP1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptides 1B1)*. În cadrul unui studiu clinic, s-a raportat faptul că irbesartanul a crescut valorile Cmax și ASC pentru repaglinidă (substrat al OATP1B1) de 1,8 ori și, respectiv, de 1,3 ori atunci când a fost administrat cu 1 oră înainte de repaglinidă. În cadrul unui alt studiu, nu s-a raportat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei în tratamentul antidiabetic, cum este cea de repaglinidă (vezi pct. 4.4).

Informaţii suplimentare privind interacţiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influenţată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 şi, în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan concomitent cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

Informaţii suplimentare despre interacţiunile hidroclorotiazidei: următoarele medicamente pot interacţiona cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

*Alcool etilic*: poate să apară potenţarea hipotensiunii arteriale ortostatice;

*Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale şi insuline)*: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4);

*Răşini de tip colestiramină şi colestipol*: absorbţia hidroclorotiazidei este modificată în prezenţa răşinilor schimbătoare de anioni. CoAprovel trebuie administrat cu cel puţin o oră înainte sau patru ore după administrarea acestor medicamente;

*Glucocorticoizi, ACTH*: depleţia de electroliţi, în special hipokaliemia, poate fi agravată;

*Digitalice*: hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează declanşarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4);

*Antiinflamatoare nesteroidiene*: la unii pacienţi, administrarea unui antiinflamator nesteroidian poate reduce efectele diuretic, natriuretic şi antihipertensiv ale diureticelor tiazidice;

*Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalină)*: efectul aminelor vasopresoare poate fi scăzut, dar nu în asemenea măsură încât să împiedice utilizarea lor;

*Curarizante antidepolarizante (de exemplu tubocurarină)*: efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potenţat de hidroclorotiazidă;

*Medicamente antigutoase*: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate creşte concentraţia plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creşterea dozei de probenecid sau sulfinpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticele tiazidice poate creşte incidenţa reacţiilor de hipersensibilitate la allopurinol;

*Săruri de calciu*: diureticele tiazidice pot creşte concentraţiile plasmatice ale calciului prin scăderea eliminării calciului. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu tratament cu vitamina D), concentraţiile plasmatice ale calciului trebuie monitorizate, iar dozele de calciu trebuie ajustate corespunzător;

*Carbamazepină:* utilizarea concomitentă a carbamazepinei şi hidroclorotiazidei a fost asociată cu riscul de hiponatremie simptomatică. Electroliţii trebuie monitorizaţi pe durata utilizării concomitente. Dacă este posibil, trebuie utilizată altă clasă de diuretice.

*Alte interacţiuni*: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor şi al diazoxidului poate fi crescut de tiazide. Anticolinergicele (de exemplu atropină, beperiden) pot creşte biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilităţii gastro-intestinale şi a vitezei de golire a stomacului. Tiazidele pot creşte riscul de reacţii adverse determinate de amantadină. Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosfamidă, metotrexat) şi pot potenţa efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

*Antagoniştii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)*

Folosirea ARA II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuşi, nu poate fi exclusă o creştere mică a riscului. Deşi nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepţia cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esenţială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcţiei renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) şi toxicitate neonatală (insuficienţă renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcţiei renale şi a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizaţi pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

*Hidroclorotiazida*

Există experienţă limitată cu privire la utilizarea hidroclorotiazidei în timpul sarcinii, în special în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Ţinând cont de mecanismul farmacologic de acţiune al hidroclorotiazidei, utilizarea acesteia în timpul celui de al doilea şi al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia feto-placentară şi poate provoca efecte fetale şi neonatale, cum sunt icterul, dezechilibrul electrolitic şi trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul edemului gestaţional, hipertensiunii arteriale de sarcină sau al preeclampsiei din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic şi de hipoperfuzie placentară, fără un efect benefic asupra evoluţiei bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale la gravide, cu excepţia situaţiilor rare în care niciun alt tratament nu poate fi utilizat.

Deoarece conţine hidroclorotiazidă, CoAprovel nu este recomandat în primul trimestru de sarcină. Înainte de a se planifica o sarcină, trebuie efectuată schimbarea pe un tratament alternativ adecvat.

Alăptarea

*Antagoniştii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)*

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea CoAprovel în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea CoAprovel şi sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranţă mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptaţi nou-născuţi sau sugari prematuri.

Nu se cunoaşte dacă irbesartanul sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la şobolan au evidenţiat excreţia irbesartanului sau a metaboliţilor acestuia în lapte (pentru informaţii detaliate, vezi pct. 5.3).

*Hidroclorotiazida*

Hidroclorotiazida se excretă în laptele uman în cantităţi mici. Provocând diureză intensă, tiazidele în doze mari pot inhiba producţia de lapte matern. Utilizarea CoAprovel nu este recomandată în timpul alăptării. Dacă CoAprovel se utilizează în timpul alăptării, dozele trebuie să rămână cât mai mici posibil.

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilităţii la şobolanii trataţi şi nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinţi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Ţinând cont de proprietăţile sale farmacodinamice, este puţin probabil ca medicamentul CoAprovel să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale, pot să apară, ocazional, ameţeli sau oboseală.

4.8 Reacţii adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă

Dintre cei 898 de pacienţi hipertensivi care au primit doze variate de irbesartan/hidroclorotiazidă (cuprinse în intervalul 37,5 mg/6,25 mg şi 300 mg/25 mg) în studiile clinice controlate cu placebo, 29,5% dintre pacienţi au prezentat reacţii adverse. Cele mai frecvente reacţii adverse (RA) raportate au fost ameţeală (5,6%), oboseală (4,9%), greaţă/vărsături (1,8%) şi micţiune anormală (1,4%). În plus, în studiile clinice au fost observate frecvent, de asemenea, creşteri ale azotului ureic sanguin (BUN) (2,3%), creatin-kinazei (1,7%) şi creatininei (1,1%).

Tabelul 1 prezintă reacţiile adverse observate din raportările spontane şi în studiile clinice controlate cu placebo.

Frecvenţa reacţiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenţii:

foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

| **Tabelul 1:** Reacţii adverse din studii clinice controlate cu placebo şi din raportările spontane |
| --- |
| *Investigaţii diagnostice:* | Frecvente: | creşteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei şi creatin-kinazei |
| Mai puţin frecvente: | scăderi ale concentraţiilor plasmatice de sodiu şi potasiu |
| *Tulburări cardiace:* | Mai puţin frecvente: | sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem |
| *Tulburări ale sistemului nervos:* | Frecvente: | ameţeli |
| Mai puţin frecvente: | ameţeli ortostatice |
| Cu frecvenţă necunoscută: | cefalee |
| *Tulburări acustice şi vestibulare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | tinitus |
| *Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:*  | Cu frecvenţă necunoscută:  | tuse  |
| *Tulburări gastro-intestinale:* | Frecvente: | greaţă/vărsături |
| Mai puţin frecvente: | diaree |
| Cu frecvenţă necunoscută:  | dispepsie, disgeuzie  |
| *Tulburări renale şi ale căilor urinare:* | Frecvente: | micţiune anormală |
| Cu frecvenţă necunoscută: | alterarea funcţiei renale, inclusiv cazuri izolate de insuficienţă renală la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.4) |
| *Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv:* | Mai puţin frecvente: | edeme ale extremităţilor |
| Cu frecvenţă necunoscută: | artralgie, mialgie |
| *Tulburări metabolice şi de nutriţie:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | hiperkaliemie |
| *Tulburări vasculare:*  | Mai puţin frecvente: | înroşirea feţei |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:*  | Frecvente: | fatigabilitate |
| *Tulburări ale sistemului imunitar:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | cazuri de reacţii de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupţiile cutanate, urticaria |
| *Tulburări hepatobiliare:*  | Mai puţin frecvente: Cu frecvenţă necunoscută:  | icter hepatită, funcţie hepatică anormală  |
| *Tulburări ale aparatului genital şi sânului:*  | Mai puţin frecvente: | disfuncţie sexuală, modificări ale libidoului |

Informaţii suplimentare despre fiecare componentă: în plus faţă de reacţiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacţii adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacţii adverse potenţiale la CoAprovel. Tabelele 2 şi 3 detaliază reacţiile adverse raportate pentru fiecare componentă a CoAprovel.

|  |
| --- |
| **Tabelul 2:** Reacţii adverse raportate în timpul utilizării **irbesartanului** în monoterapie |
| *Tulburări hematologice și limfatice:*  | Cu frecvență necunoscută: | anemie, trombocitopenie  |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de adminsitrare:*  | Mai puţin frecvente: | durere toracică |
| *Tulburări ale sistemului imunitar:*  | Cu frecvență necunoscută: | reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic |
| *Tulburări metabolice şi de nutriţie*  | Cu frecvență necunoscută: | hipoglicemie |
| *Tulburări gastro-intestinale:*  | Rare: | angioedem intestinal |

| **Tabelul 3:** Reacţii adverse raportate în timpul utilizării **hidroclorotiazidei** în monoterapie |
| --- |
| *Investigaţii diagnostice:* | Cu frecvenţă necunoscută: | dezechilibru electrolitic (inclusiv hipokaliemie şi hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creşteri ale colesterolului şi trigliceridelor |
| *Tulburări cardiace:* | Cu frecvenţă necunoscută:  | aritmii cardiace  |
| *Tulburări hematologice şi limfatice:* | Cu frecvenţă necunoscută: | anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie |
| *Tulburări ale sistemului nervos:* | Cu frecvenţă necunoscută: | vertij, parestezii, stare confuzivă, nelinişte |
| *Tulburări oculare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | vedere înceţoşată tranzitorie, xantopsie, miopie acută şi glaucom secundar acut cu unghi închis, efuziune coroidiană |
| *Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:*  | Foarte rare:Cu frecvenţă necunoscută: | sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie şi edem pulmonar) |
| *Tulburări gastro-intestinale:* | Cu frecvenţă necunoscută: | pancreatită, anorexie, diaree, constipaţie, iritaţie gastrică, sialadenită, pierderea apetitului alimentar |
| *Tulburări renale şi ale căilor urinare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | nefrită interstiţială, disfuncţie renală |
| *Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:* | Cu frecvenţă necunoscută: | reacţii anafilactice, necroliză epidermică toxică, angeite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacţii asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacţii de fotosensibilitate, erupţii cutanate, urticarie |
| *Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv:* | Cu frecvenţă necunoscută:  | slăbiciune, spasm muscular  |
| *Tulburări vasculare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | hipotensiune arterială ortostatică |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | febră |
| *Tulburări hepatobiliare:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | icter (icter colestatic intrahepatic) |
| *Tulburări psihice:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | depresie, tulburări de somn |
| *Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*  | Cu frecvenţă necunoscută: | cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase) |

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Reacţiile adverse dependente de doză ale hidroclorotiazidei (în special dezechilibrele electrolitice) pot fi intensificate de creşterea dozei de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informaţii specifice privind tratamentul supradozajului cu CoAprovel. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic şi de susţinere. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs de la ingestie şi de severitatea simptomelor. Măsurile terapeutice recomandate includ provocarea vărsăturilor şi/sau efectuarea lavajului gastric. Cărbunele activat poate fi util în tratamentul supradozajului. Concentraţiile plasmatice ale electroliţilor şi creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în clinostatism şi reechilibrat hidro-electrolitic cât mai repede.

Cele mai probabile semne ale supradozajului cu irbesartan sunt hipotensiunea arterială şi tahicardia; de asemenea, poate să apară bradicardie.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleţie de electroliţi (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) şi cu deshidratare, ca urmare a diurezei excesive. Semnele şi simptomele cele mai frecvente ale supradozajului sunt greaţa şi somnolenţa. Hipokaliemia poate determina spasme musculare şi/sau agrava aritmiile cardiace determinate de tratamentul asociat cu digitalice sau cu anumite antiaritmice.

Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. Nu s-a stabilit proporţia în care hidroclorotiazida se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II, combinaţii

Codul ATC: C09DA04

Mecanism de acțiune

CoAprovel este o asociere între un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II, irbesartanul, şi un diuretic tiazidic, hidroclorotiazida. Asocierea acestor două substanţe active are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component utilizat în monoterapie.

Irbesartanul este un antagonist puternic şi selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (subtip AT1), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acţiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT1, indiferent de originea sau calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT1) determină creşterea concentraţiilor plasmatice de renină şi de angiotensină II şi scăderea concentraţiei plasmatice de aldosteron. Concentraţiile plasmatice ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan în monoterapie, la dozele recomandate, la pacienţii fără risc de dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4 şi pct. 4.5). Irbesartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II şi care metabolizează şi bradikinina la metaboliţi inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-şi exercita activitatea.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acţiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acţionează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbţie a electroliţilor, crescând direct eliminarea sodiului şi a clorului în cantităţi aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, creşte activitatea reninei plasmatice, creşte secreţia de aldosteron, cu creşterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară şi scăderea concentraţiei plasmatice a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore şi se menţine timp de aproximativ 6‑12 ore.

Asocierea hidroclorotiazidei cu irbesartanul determină, în intervalul de doze terapeutice, scăderi ale tensiunii arteriale dependente de doză. Adăugarea a 12,5 mg hidroclorotiazidă la 300 mg irbesartan, administrat o dată pe zi, la pacienţii insuficient controlaţi terapeutic cu 300 mg irbesartan în monoterapie, a dus la o scădere suplimentară a tensiunii arteriale diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare), cu cel puţin 6,1 mmHg în plus comparativ cu placebo. Asocierea de 300 mg irbesartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere globală a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de până la 13,6/11,5 mmHg comparativ cu placebo.

Date clinice limitate (7 din 22 de pacienţi) sugerează că pacienţii care nu sunt controlaţi terapeutic cu asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doză de 300 mg/12,5 mg, pot răspunde la o doză mai mare, de 300 mg/25 mg. La aceşti pacienţi, s-a observat o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, atât a tensiunii arteriale sistolice (TAS) cât şi a tensiunii arteriale diastolice (TAD) (13,3 şi, respectiv, 8,3 mmHg).

La pacienţii cu hipertensiune arterială uşoară până la moderată, administrarea zilnică, în priză unică, de 150 mg irbesartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere medie comparativ cu placebo de 12,9/6,9 mmHg a tensiunii arteriale sistolice/diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare). Efectele maxime apar la 3‑6 ore. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, asocierea de 150 mg irbesartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă, administrată o dată pe zi, a produs o scădere semnificativă a tensiunii arteriale pe 24 ore, cu o scădere medie pe 24 ore a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 15,8/10,0 mmHg comparativ cu placebo. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, diferenţa dintre efectul înaintea dozei următoare şi efectul maxim al CoAprovel 150 mg/12,5 mg a fost de 100%. Raportul între efectul dinaintea dozei următoare şi efectul maxim, măsurate cu un manşon în timpul vizitelor medicale a fost de 68% şi 76% pentru CoAprovel 150 mg/12,5 mg, respectiv CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Aceste efecte pe 24 ore s-au observat fără o scădere excesivă a tensiunii arteriale la momentul efectului maxim şi sunt compatibile cu o scădere a tensiunii arteriale în condiţii de siguranţă şi eficacitate, pe parcursul întregului interval dintre două administrări zilnice.

La pacienţii care nu sunt suficient controlaţi terapeutic cu 25 mg hidroclorotiazidă în monoterapie, adăugarea irbesartanului a determinat o scădere medie suplimentară a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 11,1/7,2 mmHg.

Efectul antihipertensiv al irbesartanului în asociere cu hidroclorotiazida apare după prima doză, devine notabil din primele 1‑2 săptămâni de tratament şi este maxim la 6‑8 săptămâni de la începerea tratamentului. În studiile cu urmărire de lungă durată, efectul asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă s-a menţinut mai mult de un an. Cu toate că nu s-a studiat specific pentru CoAprovel, fenomenul hipertensiunii arteriale de rebound nu a fost evidenţiat nici pentru irbesartan şi nici pentru hidroclorotiazidă.

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan şi hidroclorotiazidă asupra morbidităţii şi mortalităţii. Studiile epidemiologice au evidenţiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalităţii şi morbidităţii cardiovasculare.

Răspunsul la CoAprovel nu depinde de vârstă sau sex. Ca şi în cazul altor medicamente care influenţează sistemul renină-angiotensină, pacienţii hipertensivi de culoare prezintă un răspuns semnificativ mai scăzut la monoterapia cu irbesartan. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu 12,5 mg pe zi), răspunsul pacienţilor de culoare la terapia antihipertensivă se apropie de cel al pacienţilor de alte rase.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu cu durata de 8 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, s-a studiat eficacitatea şi siguranţa CoAprovel ca şi terapie iniţială pentru hipertensiunea arterială severă (definită prin valoarea tensiunii arteriale diastolice > 110 mmHg). Un număr total de 697 pacienţi au fost randomizaţi în proporţie de 2:1 cu irbesartan/hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg sau cu irbesartan 150 mg şi crescute treptat dozele sistematic în mod forţat (înaintea obţinerii răspunsului la doze mai mici) după o săptămână, la irbesartan/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg sau respectiv irbesartan 300 mg.

La studiu au participat 58% bărbaţi. Vârsta medie a pacienţilor a fost de 52,2 ani, dintre care 13% cu vârsta ≥ 65 de ani şi numai 2% cu vârsta ≥ 75 de ani. Doisprezece la sută (12%) dintre pacienţi au fost diabetici, 34% prezentau hiperlipidemie şi afectarea cardiovasculară cea mai frecventă a fost angina pectorală stabilă prezentă la 3,5% dintre participanţi.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost compararea numărului de pacienţi a căror tensiune arterială diastolică era controlată (TAD < 90 mmHg) în săptămâna a 5 a de tratament. Patruzeci şi şapte la sută (47,2%) dintre pacienţii trataţi cu terapie combinată au atins o valoare a TAD < 90 mmHg comparativ cu 33,2% dintre pacienţii cărora li s-a administrat irbesartan în monoterapie (p= 0,0005). În fiecare grup de tratament, media valorilor iniţiale ale tensiunii arteriale a fost de aproximativ 172/113 mmHg, iar scăderea TAS/TAD după cinci săptămâni a fost de 30,8/24,0 mmHg pentru irbesartan/hidroclorotiazidă şi de 21,1/19,3 mmHg pentru irbesartan (p < 0,0001).

Tipul şi incidenţa evenimentelor adverse raportate la pacienţii trataţi cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienţii cu monoterapie. În niciunul din grupurile de tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat şi, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca şi reacţii adverse la 0,6% şi, respectiv, 0% dintre pacienţi, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienţi ameţeală.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) şi VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidenţiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale şi/sau cardiovasculare sau asupra mortalităţii, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută şi/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietăţile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alţi inhibitori ai ECA şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

*Cancer cutanat de tip non-melanom:*

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ (≥ 50 000 mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (IÎ 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (IÎ 95 %: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (IÎ 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Administrarea de hidroclorotiazidă în asociere cu irbesartan nu are niciun efect asupra proprietăţilor farmacocinetice ale celor două substanţe active.

Absorbție

Irbesartanul şi hidroclorotiazida sunt medicamente active pe cale orală şi nu necesită biotransformare pentru activarea lor. După administrarea pe cale orală de CoAprovel, biodisponibilitatea absolută a irbesartanului este de 60‑80%, iar a hidroclorotiazidei de 50‑80%. Alimentele nu modifică biodisponibilitatea CoAprovel. După administrarea orală, concentraţia plasmatică maximă apare după 1,5‑2 ore pentru irbesartan şi după 1‑2,5 ore pentru hidroclorotiazidă.

Distribuție

Legarea irbesartanului de proteinele plasmatice este de aproximativ 96%, cu legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuţie al irbesartanului este de 53‑93 de litri. Hidroclorotiazida se leagă în proporţie de 68% de proteinele plasmatice, iar volumul aparent de distribuţie este de 0,83‑1,14 l/kg.

Liniaritate/non-liniaritate

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică lineară, proporţională cu doza, la doze cuprinse între 10 şi 600 mg. S-a observat o creştere mai mică decât cea proporţională a absorbţiei orale, la doze peste 600 mg; mecanismul nu este cunoscut. Clearance-ul total este de 157‑176 ml/min, iar clearance-ul renal este de 3,0‑3,5 ml/min. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11‑15 ore. Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la iniţierea unei scheme de tratament cu administrare în doză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%), după administrări repetate, în doză unică, zilnică. Într-un studiu la femeile hipertensive s-au observat concentraţii plasmatice de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferenţe în ceea ce priveşte timpul de înjumătăţire plasmatică şi acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ASC şi Cmaxale irbesartanului au fost ceva mai mari la subiecţii vârstnici (≥ 65 de ani) decât la subiecţii tineri (18‑40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice. Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică al hidroclorotiazidei este cuprins între 5 şi 15 ore.

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, 80‑85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului netransformat. Irbesartanul este metabolizat în ficat prin glucuronoconjugare şi oxidare. Metabolitul circulant major este irbesartan-glucuronidul (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* evidenţiază că irbesartanul este oxidat în primul rând de către enzima CYP2C9 a citocromului P450; izoenzima CYP3A4 are un efect neglijabil.

Eliminare

Irbesartanul şi metaboliţii săi sunt eliminaţi pe cale biliară şi pe cale renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, aproximativ 20% din radioactivitate se regăseşte în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puţin de 2% din doză se excretă prin urină sub formă de irbesartan nemodificat. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este eliminată rapid pe cale renală. Cel puţin 61% din doza orală se elimină sub formă nemodificată, în primele 24 de ore după administrare. Hidroclorotiazida traversează bariera placentară, dar nu traversează bariera hemato-encefalică şi se excretă prin laptele matern.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. La pacienţii cu clearance-ul creatininei < 20 ml/min, s-a raportat o creştere de până la 21 de ore a timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu ciroză uşoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ. Nu s-au efectuat studii la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Irbesartan/hidroclorotiazidă

Rezultatele studiilor efectuate la șobolani și maimuțe Macaccus, cu o durată de până la 6 luni, au arătat că administrarea combinației nu a determinat nicio creștere a toxicităților raportate pentru componentele individuale și nici nu a indus alte toxicități. În plus, nu s-au observat efecte sinergice din punct de vedere toxicologic.

Nu s-a evidenţiat mutagenitate sau clastogenitate pentru asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă. Potenţialul carcinogen al asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă nu s-a evaluat în studii la animale.

Efectele combinației irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu au fost evaluate în studii la animale. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolanii cărora li s-a administrat irbesartan și hidroclorotiazidă în combinație, în doze care au produs toxicitate maternă.

Irbesartan

În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan au cauzat o reducere a parametrilor eritrocitari. La doze foarte mari, la șobolani și maimuțe Macaccus au fost induse modificări degenerative la nivel renal (cum ar fi nefrita interstițială, distensia tubulară, tubuli bazofili, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei) și acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale irbesartanului, care au dus la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare. Această constatare a fost considerată a fi cauzată de acțiunea farmacologică a irbesartanului, cu relevanță clinică redusă.

Pentru irbesartan nu s-a evidenţiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Fertilitatea şi performanţele privind funcţia de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii şi femelele de şobolan. Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fetușii de șobolan (cavitație pelvină renală crescută, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepuri s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce la doze care determină toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la fetușii de şobolan şi iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de şobolan.

Hidroclorotiazidă

Dovezi echivoce ale unui efect genotoxic sau carcinogen au fost observate în unele modele experimentale.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal hidratat

Amidon de porumb pregelatinizat

Oxid roşu şi galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu 14 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 28 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 56 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 98 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 56 x 1 comprimate în blistere perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate din PVC/PVDC/Aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

8. NUMeRELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 15 Octombrie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 01 Octombrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conţine irbesartan 300 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conţine lactoză 65,8 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

De culoarea piersicii, biconvex, oval, având o inimă gravată pe o faţă şi numărul 2776 inscripţionat pe cealaltă faţă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale.

Această asociere în doză fixă este indicată la pacienţii adulţi a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu irbesartan sau cu hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

CoAprovel se poate administra o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Se poate recomanda creşterea treptată a dozelor prin administrarea separată a fiecărui component (adică irbesartan şi hidroclorotiazidă).

Când este adecvat din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la combinaţiile fixe:

 CoAprovel 150 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienţii a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu hidroclorotiazidă sau cu irbesartan 150 mg, în monoterapie.

 CoAprovel 300 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienţii insuficient controlaţi terapeutic cu irbesartan 300 mg sau cu CoAprovel 150 mg/12,5 mg.

 CoAprovel 300 mg/25 mg poate fi administrat la pacienţii insuficient controlaţi terapeutic cu CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Nu se recomandă doze mai mari de 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă o dată pe zi.

Când este necesar, CoAprovel se poate asocia cu un alt medicament antihipertensiv (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 şi 5.1).

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

Din cauza prezenţei hidroclorotiazidei în compoziţia sa, CoAprovel nu se recomandă la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). La această grupă de pacienţi, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienţii cu insuficienţă renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

*Insuficienţă hepatică*

CoAprovel nu este indicat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de CoAprovel la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei de CoAprovel la persoanele vârstnice.

*Copii şi adolescenţi*

Nu se recomandă utilizarea CoAprovel la copii şi adolescenţi, deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicaţii

* Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1 sau la alte substanţe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanţă derivată de sulfonamidă)
* Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 şi 4.6)
* Insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
* Hipokaliemie refractară, hipercalcemie
* Insuficienţă hepatică severă, ciroză biliară şi colestază
* Administrarea concomitentă a CoAprovel cu medicamente care conţin aliskiren este contraindicată la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min şi 1,73 m2) (vezi pct. 4.5 şi 5.1).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienţi cu depleţie de volum: CoAprovel a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienţii hipertensivi care nu au alţi factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la pacienţii cu depleţie de volum şi/sau de sodiu, după tratament susţinut cu diuretice, dietă cu restricţie de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea iniţierii tratamentului cu CoAprovel.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară: există un risc crescut de hipotensiune arterială severă şi insuficienţă renală la pacienţii cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcţional, dacă aceştia sunt trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru CoAprovel, cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficienţă renală şi transplant renal: atunci când CoAprovel este utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului, creatininei şi acidului uric. Nu există experienţă privind administrarea CoAprovel la pacienţi cu transplant renal recent. CoAprovel nu trebuie utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenţia azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienţii cu insuficienţă renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min. Cu toate acestea, la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudenţă.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA): există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Insuficienţă hepatică: tiazidele trebuie utilizate cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece chiar şi modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot declanşa coma hepatică. Nu există experienţă clinică privind utilizarea CoAprovel la pacienţi cu insuficienţă hepatică.

Stenoză aortică şi mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca şi în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauţie specială la pacienţii cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienţii cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acţionează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea CoAprovel.

Efecte metabolice şi endocrine: tratamentul cu tiazide poate afecta toleranţa la glucoză. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide. Irbesartanul poate induce hipoglicemie, mai ales la pacienții cu diabet zaharat. La pacienții tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice, trebuie luată în considerare o monitorizare adecvată a glicemiei; atunci când este indicat, poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau medicamente antidiabetice (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu diuretice tiazidice s-a asociat cu creşteri ale concentraţiilor plasmatice de colesterol şi trigliceride; cu toate acestea, pentru doza de 12,5 mg hidroclorotiazidă conţinută de CoAprovel nu s-au raportat asemenea efecte sau acestea au fost minime.

La anumiţi pacienţi trataţi cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanşat un atac de gută.

Dezechilibru electrolitic: ca în cazul oricărui pacient tratat cu diuretice, este necesară determinarea periodică a electroliţilor plasmatici, la intervale adecvate.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidrice sau electrolitice (hipokaliemie, hiponatremie şi alcaloză hipocloremică). Semnele de avertizare care preced dezechilibrul hidric sau electrolitic sunt uscăciunea gurii, setea, slăbiciunea, letargia, somnolenţa, neliniştea, durerea sau crampele musculare, oboseala musculară, hipotensiunea arterială, oliguria, tahicardia şi tulburările gastro-intestinale, cum sunt greaţa şi vărsăturile.

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariţie a hipokaliemiei îl au pacienţii cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienţii cu aport oral inadecvat de electroliţi şi cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza componentei irbesartan din CoAprovel, poate să apară hiperkaliemie, în special în prezenţa insuficienţei renale şi/sau a insuficienţei cardiace şi a diabetului zaharat. La pacienţii cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenţii de sare care conţin potasiu trebuie să se administreze cu prudenţă la pacienţii trataţi cu CoAprovel (vezi pct. 4.5).

Nu există dovezi că irbesartanul reduce sau previne hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este, în general, uşor şi, de obicei, nu necesită tratament.

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului şi pot determina o creştere uşoară şi tranzitorie a calcemiei, în absenţa unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcţia glandei paratiroide.

S-a demonstrat că tiazidele determină creşterea eliminării urinare a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie.

Angioedem intestinal:

Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții tratați cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină

II, inclusiv CoAprovel (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale, greață, vărsături și diaree. Simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de

angiotensină II. Dacă se diagnostichează angioedemul intestinal, trebuie întreruptă administrarea de CoAprovel și trebuie inițiată monitorizarea adecvată, până la remisia completă a simptomelor.

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu CoAprovel (vezi pct. 4.5).

Test antidoping: hidroclorotiazida conţinută în acest medicament poate induce o reacţie pozitivă la testul de control antidoping.

Generale: la pacienţii la care tonusul vascular şi funcţia renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficienţă renală acută (vezi pct. 4.5). Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea pronunţată a tensiunii arteriale la pacienţii cu cardiopatie ischemică sau cu boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

La pacienţii cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronşic, pot să apară reacţii de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienţii cu astfel de antecedente.

După utilizarea de diuretice tiazidice, s-au raportat cazuri de agravare sau de activare a lupusului eritematos sistemic.

S-au raportat cazuri de reacţii de fotosensibilitate la diureticele tiazidice (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apar reacţii de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă se consideră necesară readministrarea de diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la raze UVA artificiale.

Sarcina: tratamentul cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) nu trebuie iniţiat în timpul sarcinii. Cu excepţia cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esenţială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 şi 4.6).

Efuziune coroidiană, miopie acută şi glaucom secundar acut cu unghi închis: medicamentele de tip sulfonamide sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacţie indiosincrazică ce duce la efuziune coroidiană cu deficit de câmp vizual, miopie tranzitorie şi glaucom acut cu unghi închis. Având în vedere că hidroclorotiazida este o sulfonamidă, numai cazuri izolate de glaucom acut cu unghi închis au fost raportate până în prezent la hidroclorotiazidă. Simptomele includ debut acut al scăderii acuităţii vizuale sau durere oculară şi, tipic, apar într-un interval de ore până la săptămâni de la începerea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate determina pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal constă în întreruperea administrării medicamentului cât mai curând posibil. Poate fi necesar ca tratamentul medical sau chirurgical prompt să fie luate în considerare dacă tensiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecendente de alergie la sulfonamide sau peniciline (vezi pct. 4.8).

Excipienți:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate conține lactoză.Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate conține sodiu. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca.

Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemele pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie retras CoAprovel și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienți cu ARDS anterior în urma administrării de hidroclorotiazidă.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Alte medicamente antihipertensive: efectul antihipertensiv al CoAprovel poate fi crescut prin asocierea cu alte antihipertensive. Irbesartanul şi hidroclorotiazida (în doze de până la 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă) s-au administrat în siguranţă în asociere cu alte medicamente antihipertensive, inclusiv cu blocante ale canalelor de calciu şi blocante beta-adrenergice. Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate determina depleţie de volum şi există risc de hipotensiune arterială la iniţierea tratamentului cu irbesartan în monoterapie sau asociat cu diuretice tiazidice, cu excepţia cazurilor în care depleţia de volum a fost corectată înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conţin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creşteri reversibile ale concentraţiilor plasmatice şi toxicităţii litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de CoAprovel. De aceea, asocierea dintre litiu şi CoAprovel nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedeşte necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Medicamente care influenţează kaliemia: efectul de depleţie de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de aşteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potenţat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu şi hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienţei cu alte medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, substituenţi de sare care conţin potasiu sau cu alte medicamente care pot creşte concentraţia plasmatică de potasiu (de exemplu heparina sodică) poate duce la creşterea potasiului plasmatic. La pacienţii cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului plasmatic (vezi pct 4.4).

Medicamente ale căror efecte sunt influenţate de modificările potasiului plasmatic: se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului atunci când se administrează concomitent CoAprovel cu medicamente ale căror efecte sunt influenţate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu digitalice, antiaritmice).

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) şi AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Ca şi în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate creşte riscul de deteriorare a funcţiei renale, cu posibilitatea apariţiei insuficienţei renale acute şi a creşterii potasiului plasmatic, în special la pacienţii cu afectare prealabilă a funcţiei renale. Această asociere trebuie administrată cu prudenţă, în special la vârstnici. Pacienţii trebuie hidrataţi adecvat şi trebuie monitorizată funcţia renală după iniţierea tratamentului asociat şi, ulterior, periodic.

Repaglinidă: irbesartanul poate inhiba OATP1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptides 1B1)*. În cadrul unui studiu clinic, s-a raportat faptul că irbesartanul a crescut valorile Cmax și ASC pentru repaglinidă (substrat al OATP1B1) de 1,8 ori și, respectiv, de 1,3 ori atunci când a fost administrat cu 1 oră înainte de repaglinidă. În cadrul unui alt studiu, nu s-a raportat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei în tratamentul antidiabetic, cum este cea de repaglinidă (vezi pct. 4.4).

Informaţii suplimentare privind interacţiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influenţată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 şi, în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan concomitent cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

Informaţii suplimentare despre interacţiunile hidroclorotiazidei: următoarele medicamente pot interacţiona cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

*Alcool etilic*: poate să apară potenţarea hipotensiunii arteriale ortostatice;

*Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale şi insuline)*: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4);

*Răşini de tip colestiramină şi colestipol*: absorbţia hidroclorotiazidei este modificată în prezenţa răşinilor schimbătoare de anioni. CoAprovel trebuie administrat cu cel puţin o oră înainte sau patru ore după administrarea acestor medicamente;

*Glucocorticoizi, ACTH*: depleţia de electroliţi, în special hipokaliemia, poate fi agravată;

*Digitalice*: hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează declanşarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4);

*Antiinflamatoare nesteroidiene*: la unii pacienţi, administrarea unui antiinflamator nesteroidian poate reduce efectele diuretic, natriuretic şi antihipertensiv ale diureticelor tiazidice;

*Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalină)*: efectul aminelor vasopresoare poate fi scăzut, dar nu în asemenea măsură încât să împiedice utilizarea lor;

*Curarizante antidepolarizante (de exemplu tubocurarină)*: efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potenţat de hidroclorotiazidă;

*Medicamente antigutoase*: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate creşte concentraţia plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creşterea dozei de probenecid sau sulfinpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticele tiazidice poate creşte incidenţa reacţiilor de hipersensibilitate la allopurinol;

*Săruri de calciu*: diureticele tiazidice pot creşte concentraţiile plasmatice ale calciului prin scăderea eliminării calciului. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu tratament cu vitamina D), concentraţiile plasmatice ale calciului trebuie monitorizate, iar dozele de calciu trebuie ajustate corespunzător;

*Carbamazepină:* utilizarea concomitentă a carbamazepinei şi hidroclorotiazidei a fost asociată cu riscul de hiponatremie simptomatică. Electroliţii trebuie monitorizaţi pe durata utilizării concomitente. Dacă este posibil, trebuie utilizată altă clasă de diuretice.

*Alte interacţiuni*: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor şi al diazoxidului poate fi crescut de tiazide. Anticolinergicele (de exemplu atropină, beperiden) pot creşte biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilităţii gastro-intestinale şi a vitezei de golire a stomacului. Tiazidele pot creşte riscul de reacţii adverse determinate de amantadină. Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosfamidă, metotrexat) şi pot potenţa efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

*Antagoniştii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)*

Folosirea ARA II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuşi, nu poate fi exclusă o creştere mică a riscului. Deşi nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepţia cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esenţială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcţiei renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) şi toxicitate neonatală (insuficienţă renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcţiei renale şi a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizaţi pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

*Hidroclorotiazida*

Există experienţă limitată cu privire la utilizarea hidroclorotiazidei în timpul sarcinii, în special în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Ţinând cont de mecanismul farmacologic de acţiune al hidroclorotiazidei, utilizarea acesteia în timpul celui de al doilea şi al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia feto-placentară şi poate provoca efecte fetale şi neonatale, cum sunt icterul, dezechilibrul electrolitic şi trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul edemului gestaţional, hipertensiunii arteriale de sarcină sau al preeclampsiei din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic şi de hipoperfuzie placentară, fără un efect benefic asupra evoluţiei bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale la gravide, cu excepţia situaţiilor rare în care niciun alt tratament nu poate fi utilizat.

Deoarece conţine hidroclorotiazidă, CoAprovel nu este recomandat în primul trimestru de sarcină. Înainte de a se planifica o sarcină, trebuie efectuată schimbarea pe un tratament alternativ adecvat.

Alăptarea

*Antagoniştii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)*

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea CoAprovel în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea CoAprovel şi sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranţă mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptaţi nou-născuţi sau sugari prematuri.

Nu se cunoaşte dacă irbesartanul sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la şobolan au evidenţiat excreţia irbesartanului sau a metaboliţilor acestuia în lapte (pentru informaţii detaliate, vezi pct. 5.3).

*Hidroclorotiazida*

Hidroclorotiazida se excretă în laptele uman în cantităţi mici. Provocând diureză intensă, tiazidele în doze mari pot inhiba producţia de lapte matern. Utilizarea CoAprovel nu este recomandată în timpul alăptării. Dacă CoAprovel se utilizează în timpul alăptării, dozele trebuie să rămână cât mai mici posibil.

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilităţii la şobolanii trataţi şi nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinţi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Ţinând cont de proprietăţile sale farmacodinamice, este puţin probabil ca medicamentul CoAprovel să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale, pot să apară, ocazional, ameţeli sau oboseală.

4.8 Reacţii adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă

Dintre cei 898 de pacienţi hipertensivi care au primit doze variate de irbesartan/hidroclorotiazidă (cuprinse în intervalul 37,5 mg/6,25 mg şi 300 mg/25 mg) în studiile clinice controlate cu placebo, 29,5% dintre pacienţi au prezentat reacţii adverse. Cele mai frecvente reacţii adverse (RA) raportate au fost ameţeală (5,6%), oboseală (4,9%), greaţă/vărsături (1,8%) şi micţiune anormală (1,4%). În plus, în studiile clinice au fost observate frecvent, de asemenea, creşteri ale azotului ureic sanguin (BUN) (2,3%), creatin-kinazei (1,7%) şi creatininei (1,1%).

Tabelul 1 prezintă reacţiile adverse observate din raportările spontane şi în studiile clinice controlate cu placebo.

Frecvenţa reacţiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenţii:

foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

| **Tabelul 1:** Reacţii adverse din studii clinice controlate cu placebo şi din raportările spontane |
| --- |
| *Investigaţii diagnostice:* | Frecvente: | creşteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei şi creatin-kinazei |
| Mai puţin frecvente: | scăderi ale concentraţiilor plasmatice de sodiu şi potasiu |
| *Tulburări cardiace:* | Mai puţin frecvente: | sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem |
| *Tulburări ale sistemului nervos:* | Frecvente: | ameţeli |
| Mai puţin frecvente: | ameţeli ortostatice |
| Cu frecvenţă necunoscută: | cefalee |
| *Tulburări acustice şi vestibulare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | tinitus |
| *Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:*  | Cu frecvenţă necunoscută:  | tuse  |
| *Tulburări gastro-intestinale:* | Frecvente: | greaţă/vărsături |
| Mai puţin frecvente: | diaree |
| Cu frecvenţă necunoscută:  | dispepsie, disgeuzie  |
| *Tulburări renale şi ale căilor urinare:* | Frecvente: | micţiune anormală |
| Cu frecvenţă necunoscută: | alterarea funcţiei renale, inclusiv cazuri izolate de insuficienţă renală la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.4) |
| *Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv:* | Mai puţin frecvente: | edeme ale extremităţilor |
| Cu frecvenţă necunoscută: | artralgie, mialgie |
| *Tulburări metabolice şi de nutriţie:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | hiperkaliemie |
| *Tulburări vasculare:*  | Mai puţin frecvente: | înroşirea feţei |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:*  | Frecvente: | fatigabilitate |
| *Tulburări ale sistemului imunitar:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | cazuri de reacţii de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupţiile cutanate, urticaria |
| *Tulburări hepatobiliare:*  | Mai puţin frecvente: Cu frecvenţă necunoscută:  | icter hepatită, funcţie hepatică anormală  |
| *Tulburări ale aparatului genital şi sânului:*  | Mai puţin frecvente: | disfuncţie sexuală, modificări ale libidoului |

Informaţii suplimentare despre fiecare componentă: în plus faţă de reacţiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacţii adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacţii adverse potenţiale la CoAprovel. Tabelele 2 şi 3 detaliază reacţiile adverse raportate pentru fiecare componentă a CoAprovel.

|  |
| --- |
| **Tabelul 2:** Reacţii adverse raportate în timpul utilizării **irbesartanului** în monoterapie |
| *Tulburări hematologice și limfatice:*  | Cu frecvență necunoscută: | anemie, trombocitopenie  |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de adminsitrare:*  | Mai puţin frecvente: | durere toracică |
| *Tulburări ale sistemului imunitar:*  | Cu frecvență necunoscută: | reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic |
| *Tulburări metabolice şi de nutriţie*  | Cu frecvență necunoscută: | hipoglicemie |
| *Tulburări gastro-intestinale:*  | Rare: | angioedem intestinal |

| **Tabelul 3:** Reacţii adverse raportate în timpul utilizării **hidroclorotiazidei** în monoterapie |
| --- |
| *Investigaţii diagnostice:* | Cu frecvenţă necunoscută: | dezechilibru electrolitic (inclusiv hipokaliemie şi hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creşteri ale colesterolului şi trigliceridelor |
| *Tulburări cardiace:* | Cu frecvenţă necunoscută:  | aritmii cardiace  |
| *Tulburări hematologice şi limfatice:* | Cu frecvenţă necunoscută: | anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie |
| *Tulburări ale sistemului nervos:* | Cu frecvenţă necunoscută: | vertij, parestezii, stare confuzivă, nelinişte |
| *Tulburări oculare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | vedere înceţoşată tranzitorie, xantopsie, miopie acută şi glaucom secundar acut cu unghi închis, efuziune coroidiană |
| *Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:*  | Foarte rare:Cu frecvenţă necunoscută: | sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie şi edem pulmonar) |
| *Tulburări gastro-intestinale:* | Cu frecvenţă necunoscută: | pancreatită, anorexie, diaree, constipaţie, iritaţie gastrică, sialadenită, pierderea apetitului alimentar |
| *Tulburări renale şi ale căilor urinare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | nefrită interstiţială, disfuncţie renală |
| *Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:* | Cu frecvenţă necunoscută: | reacţii anafilactice, necroliză epidermică toxică, angeite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacţii asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacţii de fotosensibilitate, erupţii cutanate, urticarie |
| *Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv:* | Cu frecvenţă necunoscută:  | slăbiciune, spasm muscular  |
| *Tulburări vasculare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | hipotensiune arterială ortostatică |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | febră |
| *Tulburări hepatobiliare:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | icter (icter colestatic intrahepatic) |
| *Tulburări psihice:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | depresie, tulburări de somn |
| *Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*  | Cu frecvenţă necunoscută: | cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase) |

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Reacţiile adverse dependente de doză ale hidroclorotiazidei (în special dezechilibrele electrolitice) pot fi intensificate de creşterea dozei de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informaţii specifice privind tratamentul supradozajului cu CoAprovel. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic şi de susţinere. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs de la ingestie şi de severitatea simptomelor. Măsurile terapeutice recomandate includ provocarea vărsăturilor şi/sau efectuarea lavajului gastric. Cărbunele activat poate fi util în tratamentul supradozajului. Concentraţiile plasmatice ale electroliţilor şi creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în clinostatism şi reechilibrat hidro-electrolitic cât mai repede.

Cele mai probabile semne ale supradozajului cu irbesartan sunt hipotensiunea arterială şi tahicardia; de asemenea, poate să apară bradicardie.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleţie de electroliţi (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) şi cu deshidratare, ca urmare a diurezei excesive. Semnele şi simptomele cele mai frecvente ale supradozajului sunt greaţa şi somnolenţa. Hipokaliemia poate determina spasme musculare şi/sau agrava aritmiile cardiace determinate de tratamentul asociat cu digitalice sau cu anumite antiaritmice.

Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. Nu s-a stabilit proporţia în care hidroclorotiazida se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II, combinaţii

Codul ATC: C09DA04

Mecanism de acțiune

CoAprovel este o asociere între un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II, irbesartanul, şi un diuretic tiazidic, hidroclorotiazida. Asocierea acestor două substanţe active are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component utilizat în monoterapie.

Irbesartanul este un antagonist puternic şi selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (subtip AT1), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acţiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT1, indiferent de originea sau calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT1) determină creşterea concentraţiilor plasmatice de renină şi de angiotensină II şi scăderea concentraţiei plasmatice de aldosteron. Concentraţiile plasmatice ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan în monoterapie, la dozele recomandate, la pacienţii fără risc de dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4 şi pct. 4.5). Irbesartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II şi care metabolizează şi bradikinina la metaboliţi inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-şi exercita activitatea.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acţiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acţionează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbţie a electroliţilor, crescând direct eliminarea sodiului şi a clorului în cantităţi aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, creşte activitatea reninei plasmatice, creşte secreţia de aldosteron, cu creşterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară şi scăderea concentraţiei plasmatice a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore şi se menţine timp de aproximativ 6‑12 ore.

Asocierea hidroclorotiazidei cu irbesartanul determină, în intervalul de doze terapeutice, scăderi ale tensiunii arteriale dependente de doză. Adăugarea a 12,5 mg hidroclorotiazidă la 300 mg irbesartan, administrat o dată pe zi, la pacienţii insuficient controlaţi terapeutic cu 300 mg irbesartan în monoterapie, a dus la o scădere suplimentară a tensiunii arteriale diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare), cu cel puţin 6,1 mmHg în plus comparativ cu placebo. Asocierea de 300 mg irbesartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere globală a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de până la 13,6/11,5 mmHg comparativ cu placebo.

Date clinice limitate (7 din 22 de pacienţi) sugerează că pacienţii care nu sunt controlaţi terapeutic cu asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doză de 300 mg/12,5 mg, pot răspunde la o doză mai mare, de 300 mg/25 mg. La aceşti pacienţi, s-a observat o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, atât a tensiunii arteriale sistolice (TAS) cât şi a tensiunii arteriale diastolice (TAD) (13,3 şi, respectiv, 8,3 mmHg).

La pacienţii cu hipertensiune arterială uşoară până la moderată, administrarea zilnică, în priză unică, de 150 mg irbesartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere medie comparativ cu placebo de 12,9/6,9 mmHg a tensiunii arteriale sistolice/diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare). Efectele maxime apar la 3‑6 ore. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, asocierea de 150 mg irbesartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă, administrată o dată pe zi, a produs o scădere semnificativă a tensiunii arteriale pe 24 ore, cu o scădere medie pe 24 ore a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 15,8/10,0 mmHg comparativ cu placebo. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, diferenţa dintre efectul înaintea dozei următoare şi efectul maxim al CoAprovel 150 mg/12,5 mg a fost de 100%. Raportul între efectul dinaintea dozei următoare şi efectul maxim, măsurate cu un manşon în timpul vizitelor medicale a fost de 68% şi 76% pentru CoAprovel 150 mg/12,5 mg, respectiv CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Aceste efecte pe 24 ore s-au observat fără o scădere excesivă a tensiunii arteriale la momentul efectului maxim şi sunt compatibile cu o scădere a tensiunii arteriale în condiţii de siguranţă şi eficacitate, pe parcursul întregului interval dintre două administrări zilnice.

La pacienţii care nu sunt suficient controlaţi terapeutic cu 25 mg hidroclorotiazidă în monoterapie, adăugarea irbesartanului a determinat o scădere medie suplimentară a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 11,1/7,2 mmHg.

Efectul antihipertensiv al irbesartanului în asociere cu hidroclorotiazida apare după prima doză, devine notabil din primele 1‑2 săptămâni de tratament şi este maxim la 6‑8 săptămâni de la începerea tratamentului. În studiile cu urmărire de lungă durată, efectul asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă s-a menţinut mai mult de un an. Cu toate că nu s-a studiat specific pentru CoAprovel, fenomenul hipertensiunii arteriale de rebound nu a fost evidenţiat nici pentru irbesartan şi nici pentru hidroclorotiazidă.

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan şi hidroclorotiazidă asupra morbidităţii şi mortalităţii. Studiile epidemiologice au evidenţiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalităţii şi morbidităţii cardiovasculare.

Răspunsul la CoAprovel nu depinde de vârstă sau sex. Ca şi în cazul altor medicamente care influenţează sistemul renină-angiotensină, pacienţii hipertensivi de culoare prezintă un răspuns semnificativ mai scăzut la monoterapia cu irbesartan. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu 12,5 mg pe zi), răspunsul pacienţilor de culoare la terapia antihipertensivă se apropie de cel al pacienţilor de alte rase.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu cu durata de 8 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, s-a studiat eficacitatea şi siguranţa CoAprovel ca şi terapie iniţială pentru hipertensiunea arterială severă (definită prin valoarea tensiunii arteriale diastolice > 110 mmHg). Un număr total de 697 pacienţi au fost randomizaţi în proporţie de 2:1 cu irbesartan/hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg sau cu irbesartan 150 mg şi crescute treptat dozele sistematic în mod forţat (înaintea obţinerii răspunsului la doze mai mici) după o săptămână, la irbesartan/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg sau respectiv irbesartan 300 mg.

La studiu au participat 58% bărbaţi. Vârsta medie a pacienţilor a fost de 52,2 ani, dintre care 13% cu vârsta ≥ 65 de ani şi numai 2% cu vârsta ≥ 75 de ani. Doisprezece la sută (12%) dintre pacienţi au fost diabetici, 34% prezentau hiperlipidemie şi afectarea cardiovasculară cea mai frecventă a fost angina pectorală stabilă prezentă la 3,5% dintre participanţi.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost compararea numărului de pacienţi a căror tensiune arterială diastolică era controlată (TAD < 90 mmHg) în săptămâna a 5 a de tratament. Patruzeci şi şapte la sută (47,2%) dintre pacienţii trataţi cu terapie combinată au atins o valoare a TAD < 90 mmHg comparativ cu 33,2% dintre pacienţii cărora li s-a administrat irbesartan în monoterapie (p= 0,0005). În fiecare grup de tratament, media valorilor iniţiale ale tensiunii arteriale a fost de aproximativ 172/113 mmHg, iar scăderea TAS/TAD după cinci săptămâni a fost de 30,8/24,0 mmHg pentru irbesartan/hidroclorotiazidă şi de 21,1/19,3 mmHg pentru irbesartan (p < 0,0001).

Tipul şi incidenţa evenimentelor adverse raportate la pacienţii trataţi cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienţii cu monoterapie. În niciunul din grupurile de tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat şi, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca şi reacţii adverse la 0,6% şi, respectiv, 0% dintre pacienţi, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienţi ameţeală.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) şi VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidenţiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale şi/sau cardiovasculare sau asupra mortalităţii, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută şi/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietăţile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alţi inhibitori ai ECA şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

*Cancer cutanat de tip non-melanom:*

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ (≥ 50 000 mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (IÎ 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (IÎ 95 %: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (IÎ 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Administrarea de hidroclorotiazidă în asociere cu irbesartan nu are niciun efect asupra proprietăţilor farmacocinetice ale celor două substanţe active.

Absorbție

Irbesartanul şi hidroclorotiazida sunt medicamente active pe cale orală şi nu necesită biotransformare pentru activarea lor. După administrarea pe cale orală de CoAprovel, biodisponibilitatea absolută a irbesartanului este de 60‑80%, iar a hidroclorotiazidei de 50‑80%. Alimentele nu modifică biodisponibilitatea CoAprovel. După administrarea orală, concentraţia plasmatică maximă apare după 1,5‑2 ore pentru irbesartan şi după 1‑2,5 ore pentru hidroclorotiazidă.

Distribuție

Legarea irbesartanului de proteinele plasmatice este de aproximativ 96%, cu legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuţie al irbesartanului este de 53‑93 de litri. Hidroclorotiazida se leagă în proporţie de 68% de proteinele plasmatice, iar volumul aparent de distribuţie este de 0,83‑1,14 l/kg.

Liniaritate/non-liniaritate

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică lineară, proporţională cu doza, la doze cuprinse între 10 şi 600 mg. S-a observat o creştere mai mică decât cea proporţională a absorbţiei orale, la doze peste 600 mg; mecanismul nu este cunoscut. Clearance-ul total este de 157‑176 ml/min, iar clearance-ul renal este de 3‑3,5 ml/min. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11‑15 ore. Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la iniţierea unei scheme de tratament cu administrare în doză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%), după administrări repetate, în doză unică, zilnică. Într-un studiu la femeile hipertensive s-au observat concentraţii plasmatice de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferenţe în ceea ce priveşte timpul de înjumătăţire plasmatică şi acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ASC şi Cmaxale irbesartanului au fost ceva mai mari la subiecţii vârstnici (≥ 65 de ani) decât la subiecţii tineri (18‑40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice. Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică al hidroclorotiazidei este cuprins între 5 şi 15 ore.

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, 80‑85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului netransformat. Irbesartanul este metabolizat în ficat prin glucuronoconjugare şi oxidare. Metabolitul circulant major este irbesartan-glucuronidul (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* evidenţiază că irbesartanul este oxidat în primul rând de către enzima CYP2C9 a citocromului P450; izoenzima CYP3A4 are un efect neglijabil.

Eliminare

Irbesartanul şi metaboliţii săi sunt eliminaţi pe cale biliară şi pe cale renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, aproximativ 20% din radioactivitate se regăseşte în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puţin de 2% din doză se excretă prin urină sub formă de irbesartan nemodificat. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este eliminată rapid pe cale renală. Cel puţin 61% din doza orală se elimină sub formă nemodificată, în primele 24 de ore după administrare. Hidroclorotiazida traversează bariera placentară, dar nu traversează bariera hemato-encefalică şi se excretă prin laptele matern.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. La pacienţii cu clearance-ul creatininei < 20 ml/min, s-a raportat o creştere de până la 21 de ore a timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu ciroză uşoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ. Nu s-au efectuat studii la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Irbesartan/hidroclorotiazidă

Rezultatele studiilor efectuate la șobolani și maimuțe Macaccus, cu o durată de până la 6 luni, au arătat că administrarea combinației nu a determinat nicio creștere a toxicităților raportate pentru componentele individuale și nici nu a indus alte toxicități. În plus, nu s-au observat efecte sinergice din punct de vedere toxicologic.

Nu s-a evidenţiat mutagenitate sau clastogenitate pentru asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă. Potenţialul carcinogen al asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă nu s-a evaluat în studii la animale.

Efectele combinației irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu au fost evaluate în studii la animale. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolanii cărora li s-a administrat irbesartan și hidroclorotiazidă în combinație, în doze care au produs toxicitate maternă.

Irbesartan

În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan au cauzat o reducere a parametrilor eritrocitari. La doze foarte mari, la șobolani și maimuțe Macaccus au fost induse modificări degenerative la nivel renal (cum ar fi nefrita interstițială, distensia tubulară, tubuli bazofili, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei) și acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale irbesartanului, care au dus la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare. Această constatare a fost considerată a fi cauzată de acțiunea farmacologică a irbesartanului, cu relevanță clinică redusă.

Pentru irbesartan nu s-a evidenţiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Fertilitatea şi performanţele privind funcţia de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii şi femelele de şobolan. Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fetușii de șobolan (cavitație pelvină renală crescută, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepuri s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce la doze care determină toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la fetușii de şobolan şi iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de şobolan.

Hidroclorotiazidă

Dovezi echivoce ale unui efect genotoxic sau carcinogen au fost observate în unele modele experimentale.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal hidratat

Amidon de porumb pregelatinizat

Oxid roşu şi galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu 14 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 28 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 56 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 98 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 56 x 1 comprimate în blistere perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate din PVC/PVDC/Aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

8. NUMeRELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 15 Octombrie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 01 Octombrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine irbesartan 150 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conţine lactoză 38,5 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Culoarea piersicii, biconvex, oval, având o inimă gravată pe o faţă şi numărul 2875 inscripţionat pe cealaltă faţă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale.

Această asociere în doză fixă este indicată la pacienţii adulţi a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu irbesartan sau cu hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

CoAprovel se poate administra o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Se poate recomanda creşterea treptată a dozelor prin administrarea separată a fiecărui component (adică irbesartan şi hidroclorotiazidă).

Când este adecvat din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la combinaţiile fixe:

 CoAprovel 150 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienţii a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu hidroclorotiazidă sau cu irbesartan 150 mg, în monoterapie.

 CoAprovel 300 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienţii insuficient controlaţi terapeutic cu irbesartan 300 mg sau cu CoAprovel 150 mg/12,5 mg.

 CoAprovel 300 mg/25 mg poate fi administrat la pacienţii insuficient controlaţi terapeutic cu CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Nu se recomandă doze mai mari de 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă o dată pe zi.

Când este necesar, CoAprovel se poate asocia cu un alt medicament antihipertensiv (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 şi 5.1).

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

Din cauza prezenţei hidroclorotiazidei în compoziţia sa, CoAprovel nu se recomandă la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). La această grupă de pacienţi, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienţii cu insuficienţă renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

*Insuficienţă hepatică*

CoAprovel nu este indicat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de CoAprovel la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei de CoAprovel la persoanele vârstnice.

*Copii şi adolescenţi*

Nu se recomandă utilizarea CoAprovel la copii şi adolescenţi, deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicaţii

* Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1 sau la alte substanţe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanţă derivată de sulfonamidă)
* Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 şi 4.6)
* Insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
* Hipokaliemie refractară, hipercalcemie
* Insuficienţă hepatică severă, ciroză biliară şi colestază
* Administrarea concomitentă a CoAprovel cu medicamente care conţin aliskiren este contraindicată la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min şi 1,73 m2) (vezi pct. 4.5 şi 5.1).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienţi cu depleţie de volum: CoAprovel a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienţii hipertensivi care nu au alţi factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la pacienţii cu depleţie de volum şi/sau de sodiu, după tratament susţinut cu diuretice, dietă cu restricţie de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea iniţierii tratamentului cu CoAprovel.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară: există un risc crescut de hipotensiune arterială severă şi insuficienţă renală la pacienţii cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcţional, dacă aceştia sunt trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru CoAprovel, cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficienţă renală şi transplant renal: atunci când CoAprovel este utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului, creatininei şi acidului uric. Nu există experienţă privind administrarea CoAprovel la pacienţi cu transplant renal recent. CoAprovel nu trebuie utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenţia azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienţii cu insuficienţă renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min. Cu toate acestea, la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudenţă.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Insuficienţă hepatică: tiazidele trebuie utilizate cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece chiar şi modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot declanşa coma hepatică. Nu există experienţă clinică privind utilizarea CoAprovel la pacienţi cu insuficienţă hepatică.

Stenoză aortică şi mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca şi în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauţie specială la pacienţii cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienţii cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acţionează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea CoAprovel.

Efecte metabolice şi endocrine: tratamentul cu tiazide poate afecta toleranţa la glucoză. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide. Irbesartanul poate induce hipoglicemie, mai ales la pacienții cu diabet zaharat. La pacienții tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice, trebuie luată în considerare o monitorizare adecvată a glicemiei; atunci când este indicat, poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau medicamente antidiabetice (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu diuretice tiazidice s-a asociat cu creşteri ale concentraţiilor plasmatice de colesterol şi trigliceride; cu toate acestea, pentru doza de 12,5 mg hidroclorotiazidă conţinută de CoAprovel nu s-au raportat asemenea efecte sau acestea au fost minime.

La anumiţi pacienţi trataţi cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanşat un atac de gută.

Dezechilibru electrolitic: ca în cazul oricărui pacient tratat cu diuretice, este necesară determinarea periodică a electroliţilor plasmatici, la intervale adecvate.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidrice sau electrolitice (hipokaliemie, hiponatremie şi alcaloză hipocloremică). Semnele de avertizare care preced dezechilibrul hidric sau electrolitic sunt uscăciunea gurii, setea, slăbiciunea, letargia, somnolenţa, neliniştea, durerea sau crampele musculare, oboseala musculară, hipotensiunea arterială, oliguria, tahicardia şi tulburările gastro-intestinale, cum sunt greaţa şi vărsăturile.

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariţie a hipokaliemiei îl au pacienţii cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienţii cu aport oral inadecvat de electroliţi şi cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza componentei irbesartan din CoAprovel, poate să apară hiperkaliemie, în special în prezenţa insuficienţei renale şi/sau a insuficienţei cardiace şi a diabetului zaharat. La pacienţii cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenţii de sare care conţin potasiu trebuie să se administreze cu prudenţă la pacienţii trataţi cu CoAprovel (vezi pct. 4.5).

Nu există dovezi că irbesartanul reduce sau previne hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este, în general, uşor şi, de obicei, nu necesită tratament.

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului şi pot determina o creştere uşoară şi tranzitorie a calcemiei, în absenţa unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcţia glandei paratiroide.

S-a demonstrat că tiazidele determină creşterea eliminării urinare a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie.

Angioedem intestinal:

Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții tratați cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină

II, inclusiv CoAprovel (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale, greață, vărsături și diaree. Simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de

angiotensină II. Dacă se diagnostichează angioedemul intestinal, trebuie întreruptă administrarea de CoAprovel și trebuie inițiată monitorizarea adecvată, până la remisia completă a simptomelor.

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu CoAprovel (vezi pct. 4.5).

Test antidoping: hidroclorotiazida conţinută în acest medicament poate induce o reacţie pozitivă la testul de control antidoping.

Generale: la pacienţii la care tonusul vascular şi funcţia renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficienţă renală acută (vezi pct. 4.5). Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea pronunţată a tensiunii arteriale la pacienţii cu cardiopatie ischemică sau cu boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

La pacienţii cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronşic, pot să apară reacţii de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienţii cu astfel de antecedente.

După utilizarea de diuretice tiazidice, s-au raportat cazuri de agravare sau de activare a lupusului eritematos sistemic.

S-au raportat cazuri de reacţii de fotosensibilitate la diureticele tiazidice (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apar reacţii de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă se consideră necesară readministrarea de diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la raze UVA artificiale.

Sarcina: tratamentul cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) nu trebuie iniţiat în timpul sarcinii. Cu excepţia cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esenţială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 şi 4.6).

Efuziune coroidiană, miopie acută şi glaucom secundar acut cu unghi închis: medicamentele de tip sulfonamide sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacţie indiosincrazică ce duce la efuziune coroidiană cu deficit de câmp vizual, miopie tranzitorie şi glaucom acut cu unghi închis. Având în vedere că hidroclorotiazida este o sulfonamidă, numai cazuri izolate de glaucom acut cu unghi închis au fost raportate până în prezent la hidroclorotiazidă. Simptomele includ debut acut al scăderii acuităţii vizuale sau durere oculară şi, tipic, apar într-un interval de ore până la săptămâni de la începerea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate determina pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal constă în întreruperea administrării medicamentului cât mai curând posibil. Poate fi necesar ca tratamentul medical sau chirurgical prompt să fie luate în considerare dacă tensiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecendente de alergie la sulfonamide sau peniciline (vezi pct. 4.8).

Excipienți:

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate filmate conține lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate filmate conține sodiu. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca.

Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemele pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie retras CoAprovel și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienți cu ARDS anterior în urma administrării de hidroclorotiazidă.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Alte medicamente antihipertensive: efectul antihipertensiv al CoAprovel poate fi crescut prin asocierea cu alte antihipertensive. Irbesartanul şi hidroclorotiazida (în doze de până la 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă) s-au administrat în siguranţă în asociere cu alte medicamente antihipertensive, inclusiv cu blocante ale canalelor de calciu şi blocante beta-adrenergice. Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate determina depleţie de volum şi există risc de hipotensiune arterială la iniţierea tratamentului cu irbesartan în monoterapie sau asociat cu diuretice tiazidice, cu excepţia cazurilor în care depleţia de volum a fost corectată înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conţin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creşteri reversibile ale concentraţiilor plasmatice şi toxicităţii litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de CoAprovel. De aceea, asocierea dintre litiu şi CoAprovel nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedeşte necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Medicamente care influenţează kaliemia: efectul de depleţie de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de aşteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potenţat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu şi hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienţei cu alte medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, substituenţi de sare care conţin potasiu sau cu alte medicamente care pot creşte concentraţia plasmatică de potasiu (de exemplu heparina sodică) poate duce la creşterea potasiului plasmatic. La pacienţii cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului plasmatic (vezi pct 4.4).

Medicamente ale căror efecte sunt influenţate de modificările potasiului plasmatic: se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului atunci când se administrează concomitent CoAprovel cu medicamente ale căror efecte sunt influenţate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu digitalice, antiaritmice).

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) şi AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Ca şi în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate creşte riscul de deteriorare a funcţiei renale, cu posibilitatea apariţiei insuficienţei renale acute şi a creşterii potasiului plasmatic, în special la pacienţii cu afectare prealabilă a funcţiei renale. Această asociere trebuie administrată cu prudenţă, în special la vârstnici. Pacienţii trebuie hidrataţi adecvat şi trebuie monitorizată funcţia renală după iniţierea tratamentului asociat şi, ulterior, periodic.

Repaglinidă: irbesartanul poate inhiba OATP1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptides 1B1)*. În cadrul unui studiu clinic, s-a raportat faptul că irbesartanul a crescut valorile Cmax și ASC pentru repaglinidă (substrat al OATP1B1) de 1,8 ori și, respectiv, de 1,3 ori atunci când a fost administrat cu 1 oră înainte de repaglinidă. În cadrul unui alt studiu, nu s-a raportat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei în tratamentul antidiabetic, cum este cea de repaglinidă (vezi pct. 4.4).

Informaţii suplimentare privind interacţiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influenţată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 şi, în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan concomitent cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

Informaţii suplimentare despre interacţiunile hidroclorotiazidei: următoarele medicamente pot interacţiona cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

*Alcool etilic*: poate să apară potenţarea hipotensiunii arteriale ortostatice;

*Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale şi insuline)*: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4);

*Răşini de tip colestiramină şi colestipol*: absorbţia hidroclorotiazidei este modificată în prezenţa răşinilor schimbătoare de anioni. CoAprovel trebuie administrat cu cel puţin o oră înainte sau patru ore după administrarea acestor medicamente;

*Glucocorticoizi, ACTH*: depleţia de electroliţi, în special hipokaliemia, poate fi agravată;

*Digitalice*: hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează declanşarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4);

*Antiinflamatoare nesteroidiene*: la unii pacienţi, administrarea unui antiinflamator nesteroidian poate reduce efectele diuretic, natriuretic şi antihipertensiv ale diureticelor tiazidice;

*Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalină)*: efectul aminelor vasopresoare poate fi scăzut, dar nu în asemenea măsură încât să împiedice utilizarea lor;

*Curarizante antidepolarizante (de exemplu tubocurarină)*: efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potenţat de hidroclorotiazidă;

*Medicamente antigutoase*: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate creşte concentraţia plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creşterea dozei de probenecid sau sulfinpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticele tiazidice poate creşte incidenţa reacţiilor de hipersensibilitate la allopurinol;

*Săruri de calciu*: diureticele tiazidice pot creşte concentraţiile plasmatice ale calciului prin scăderea eliminării calciului. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu tratament cu vitamina D), concentraţiile plasmatice ale calciului trebuie monitorizate, iar dozele de calciu trebuie ajustate corespunzător;

*Carbamazepină:* utilizarea concomitentă a carbamazepinei şi hidroclorotiazidei a fost asociată cu riscul de hiponatremie simptomatică. Electroliţii trebuie monitorizaţi pe durata utilizării concomitente. Dacă este posibil, trebuie utilizată altă clasă de diuretice.

*Alte interacţiuni*: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor şi al diazoxidului poate fi crescut de tiazide. Anticolinergicele (de exemplu atropină, beperiden) pot creşte biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilităţii gastro-intestinale şi a vitezei de golire a stomacului. Tiazidele pot creşte riscul de reacţii adverse determinate de amantadină. Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosfamidă, metotrexat) şi pot potenţa efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

*Antagoniştii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)*

Folosirea ARA II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuşi, nu poate fi exclusă o creştere mică a riscului. Deşi nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepţia cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esenţială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcţiei renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) şi toxicitate neonatală (insuficienţă renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcţiei renale şi a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizaţi pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

*Hidroclorotiazida*

Există experienţă limitată cu privire la utilizarea hidroclorotiazidei în timpul sarcinii, în special în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Ţinând cont de mecanismul farmacologic de acţiune al hidroclorotiazidei, utilizarea acesteia în timpul celui de al doilea şi al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia feto-placentară şi poate provoca efecte fetale şi neonatale, cum sunt icterul, dezechilibrul electrolitic şi trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul edemului gestaţional, hipertensiunii arteriale de sarcină sau al preeclampsiei din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic şi de hipoperfuzie placentară, fără un efect benefic asupra evoluţiei bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale la gravide, cu excepţia situaţiilor rare în care niciun alt tratament nu poate fi utilizat.

Deoarece conţine hidroclorotiazidă, CoAprovel nu este recomandat în primul trimestru de sarcină. Înainte de a se planifica o sarcină, trebuie efectuată schimbarea pe un tratament alternativ adecvat.

Alăptarea

*Antagoniştii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)*

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea CoAprovel în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea CoAprovel şi sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranţă mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptaţi nou-născuţi sau sugari prematuri.

Nu se cunoaşte dacă irbesartanul sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la şobolan au evidenţiat excreţia irbesartanului sau a metaboliţilor acestuia în lapte (pentru informaţii detaliate, vezi pct. 5.3).

*Hidroclorotiazida*

Hidroclorotiazida se excretă în laptele uman în cantităţi mici. Provocând diureză intensă, tiazidele în doze mari pot inhiba producţia de lapte matern. Utilizarea CoAprovel nu este recomandată în timpul alăptării. Dacă CoAprovel se utilizează în timpul alăptării, dozele trebuie să rămână cât mai mici posibil.

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilităţii la şobolanii trataţi şi nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinţi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Ţinând cont de proprietăţile sale farmacodinamice, este puţin probabil ca medicamentul CoAprovel să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale, pot să apară, ocazional, ameţeli sau oboseală.

4.8 Reacţii adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă

Dintre cei 898 de pacienţi hipertensivi care au primit doze variate de irbesartan/hidroclorotiazidă (cuprinse în intervalul 37,5 mg/6,25 mg şi 300 mg/25 mg) în studiile clinice controlate cu placebo, 29,5% dintre pacienţi au prezentat reacţii adverse. Cele mai frecvente reacţii adverse (RA) raportate au fost ameţeală (5,6%), oboseală (4,9%), greaţă/vărsături (1,8%) şi micţiune anormală (1,4%). În plus, în studiile clinice au fost observate frecvent, de asemenea, creşteri ale azotului ureic sanguin (BUN) (2,3%), creatin-kinazei (1,7%) şi creatininei (1,1%).

Tabelul 1 prezintă reacţiile adverse observate din raportările spontane şi în studiile clinice controlate cu placebo.

Frecvenţa reacţiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenţii:

foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

| **Tabelul 1:** Reacţii adverse din studii clinice controlate cu placebo şi din raportările spontane |
| --- |
| *Investigaţii diagnostice:* | Frecvente: | creşteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei şi creatin-kinazei |
| Mai puţin frecvente: | scăderi ale concentraţiilor plasmatice de sodiu şi potasiu |
| *Tulburări cardiace:* | Mai puţin frecvente: | sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem |
| *Tulburări ale sistemului nervos:* | Frecvente: | ameţeli |
| Mai puţin frecvente: | ameţeli ortostatice |
| Cu frecvenţă necunoscută: | cefalee |
| *Tulburări acustice şi vestibulare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | tinitus |
| *Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:*  | Cu frecvenţă necunoscută:  | tuse  |
| *Tulburări gastro-intestinale:* | Frecvente: | greaţă/vărsături |
| Mai puţin frecvente: | diaree |
| Cu frecvenţă necunoscută:  | dispepsie, disgeuzie  |
| *Tulburări renale şi ale căilor urinare:* | Frecvente: | micţiune anormală |
| Cu frecvenţă necunoscută: | alterarea funcţiei renale, inclusiv cazuri izolate de insuficienţă renală la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.4) |
| *Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv:* | Mai puţin frecvente: | edeme ale extremităţilor |
| Cu frecvenţă necunoscută: | artralgie, mialgie |
| *Tulburări metabolice şi de nutriţie:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | hiperkaliemie |
| *Tulburări vasculare:*  | Mai puţin frecvente: | înroşirea feţei |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:*  | Frecvente: | fatigabilitate |
| *Tulburări ale sistemului imunitar:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | cazuri de reacţii de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupţiile cutanate, urticaria |
| *Tulburări hepatobiliare:*  | Mai puţin frecvente: Cu frecvenţă necunoscută:  | icter hepatită, funcţie hepatică anormală  |
| *Tulburări ale aparatului genital şi sânului:*  | Mai puţin frecvente: | disfuncţie sexuală, modificări ale libidoului |

Informaţii suplimentare despre fiecare componentă: în plus faţă de reacţiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacţii adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacţii adverse potenţiale la CoAprovel. Tabelele 2 şi 3 detaliază reacţiile adverse raportate pentru fiecare componentă a CoAprovel.

|  |
| --- |
| **Tabelul 2:** Reacţii adverse raportate în timpul utilizării **irbesartanului** în monoterapie |
| *Tulburări hematologice și limfatice:*  | Cu frecvență necunoscută: | anemie, trombocitopenie  |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de adminsitrare:*  | Mai puţin frecvente: | durere toracică |
| *Tulburări ale sistemului imunitar:*  | Cu frecvență necunoscută: | reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic |
| *Tulburări metabolice şi de nutriţie*  | Cu frecvență necunoscută: | hipoglicemie |
| *Tulburări gastro-intestinale:*  | Rare: | angioedem intestinal |

| **Tabelul 3:** Reacţii adverse raportate în timpul utilizării **hidroclorotiazidei** în monoterapie |
| --- |
| *Investigaţii diagnostice:* | Cu frecvenţă necunoscută: | dezechilibru electrolitic (inclusiv hipokaliemie şi hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creşteri ale colesterolului şi trigliceridelor |
| *Tulburări cardiace:* | Cu frecvenţă necunoscută:  | aritmii cardiace  |
| *Tulburări hematologice şi limfatice:* | Cu frecvenţă necunoscută: | anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie |
| *Tulburări ale sistemului nervos:* | Cu frecvenţă necunoscută: | vertij, parestezii, stare confuzivă, nelinişte |
| *Tulburări oculare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | vedere înceţoşată tranzitorie, xantopsie, miopie acută şi glaucom secundar acut cu unghi închis, efuziune coroidiană |
| *Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:*  | Foarte rare:Cu frecvenţă necunoscută: | sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie şi edem pulmonar) |
| *Tulburări gastro-intestinale:* | Cu frecvenţă necunoscută: | pancreatită, anorexie, diaree, constipaţie, iritaţie gastrică, sialadenită, pierderea apetitului alimentar |
| *Tulburări renale şi ale căilor urinare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | nefrită interstiţială, disfuncţie renală |
| *Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:* | Cu frecvenţă necunoscută: | reacţii anafilactice, necroliză epidermică toxică, angeite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacţii asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacţii de fotosensibilitate, erupţii cutanate, urticarie |
| *Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv:* | Cu frecvenţă necunoscută:  | slăbiciune, spasm muscular  |
| *Tulburări vasculare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | hipotensiune arterială ortostatică |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | febră |
| *Tulburări hepatobiliare:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | icter (icter colestatic intrahepatic) |
| *Tulburări psihice:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | depresie, tulburări de somn |
| *Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*  | Cu frecvenţă necunoscută: | cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase) |

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Reacţiile adverse dependente de doză ale hidroclorotiazidei (în special dezechilibrele electrolitice) pot fi intensificate de creşterea dozei de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informaţii specifice privind tratamentul supradozajului cu CoAprovel. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic şi de susţinere. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs de la ingestie şi de severitatea simptomelor. Măsurile terapeutice recomandate includ provocarea vărsăturilor şi/sau efectuarea lavajului gastric. Cărbunele activat poate fi util în tratamentul supradozajului. Concentraţiile plasmatice ale electroliţilor şi creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în clinostatism şi reechilibrat hidro-electrolitic cât mai repede.

Cele mai probabile semne ale supradozajului cu irbesartan sunt hipotensiunea arterială şi tahicardia; de asemenea, poate să apară bradicardie.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleţie de electroliţi (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) şi cu deshidratare, ca urmare a diurezei excesive. Semnele şi simptomele cele mai frecvente ale supradozajului sunt greaţa şi somnolenţa. Hipokaliemia poate determina spasme musculare şi/sau agrava aritmiile cardiace determinate de tratamentul asociat cu digitalice sau cu anumite antiaritmice.

Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. Nu s-a stabilit proporţia în care hidroclorotiazida se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II, combinaţii

Codul ATC: C09DA04

Mecanism de acțiune

CoAprovel este o asociere între un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II, irbesartanul, şi un diuretic tiazidic, hidroclorotiazida. Asocierea acestor două substanţe active are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component utilizat în monoterapie.

Irbesartanul este un antagonist puternic şi selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (subtip AT1), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acţiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT1, indiferent de originea sau calea de sinteză a angiotensinei-II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT1) determină creşterea concentraţiilor plasmatice de renină şi de angiotensină II şi scăderea concentraţiei plasmatice de aldosteron. Concentraţiile plasmatice ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan în monoterapie, la dozele recomandate, la pacienţii fără risc de dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4 şi pct. 4.5). Irbesartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II şi care metabolizează şi bradikinina la metaboliţi inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-şi exercita activitatea.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acţiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acţionează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbţie a electroliţilor, crescând direct eliminarea sodiului şi a clorului în cantităţi aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, creşte activitatea reninei plasmatice, creşte secreţia de aldosteron, cu creşterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară şi scăderea concentraţiei plasmatice a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore şi se menţine timp de aproximativ 6‑12 ore.

Asocierea hidroclorotiazidei cu irbesartanul determină, în intervalul de doze terapeutice, scăderi ale tensiunii arteriale dependente de doză. Adăugarea a 12,5 mg hidroclorotiazidă la 300 mg irbesartan, administrat o dată pe zi, la pacienţii insuficient controlaţi terapeutic cu 300 mg irbesartan în monoterapie, a dus la o scădere suplimentară a tensiunii arteriale diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare), cu cel puţin 6,1 mmHg în plus comparativ cu placebo. Asocierea de 300 mg irbesartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere globală a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de până la 13,6/11,5 mmHg comparativ cu placebo.

Date clinice limitate (7 din 22 de pacienţi) sugerează că pacienţii care nu sunt controlaţi terapeutic cu asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doză de 300 mg/12,5 mg, pot răspunde la o doză mai mare, de 300 mg/25 mg. La aceşti pacienţi, s-a observat o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, atât a tensiunii arteriale sistolice (TAS) cât şi a tensiunii arteriale diastolice (TAD) (13,3 şi, respectiv, 8,3 mmHg).

La pacienţii cu hipertensiune arterială uşoară până la moderată, administrarea zilnică, în priză unică, de 150 mg irbesartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere medie comparativ cu placebo de 12,9/6,9 mmHg a tensiunii arteriale sistolice/diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare). Efectele maxime apar la 3‑6 ore. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, asocierea de 150 mg irbesartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă, administrată o dată pe zi, a produs o scădere semnificativă a tensiunii arteriale pe 24 ore, cu o scădere medie pe 24 ore a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 15,8/10,0 mmHg comparativ cu placebo. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, diferenţa dintre efectul înaintea dozei următoare şi efectul maxim al CoAprovel 150 mg/12,5 mg a fost de 100%. Raportul între efectul dinaintea dozei următoare şi efectul maxim, măsurate cu un manşon în timpul vizitelor medicale a fost de 68% şi 76% pentru CoAprovel 150 mg/12,5 mg, respectiv CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Aceste efecte pe 24 ore s-au observat fără o scădere excesivă a tensiunii arteriale la momentul efectului maxim şi sunt compatibile cu o scădere a tensiunii arteriale în condiţii de siguranţă şi eficacitate, pe parcursul întregului interval dintre două administrări zilnice.

La pacienţii care nu sunt suficient controlaţi terapeutic cu 25 mg hidroclorotiazidă în monoterapie, adăugarea irbesartanului a determinat o scădere medie suplimentară a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 11,1/7,2 mmHg.

Efectul antihipertensiv al irbesartanului în asociere cu hidroclorotiazida apare după prima doză, devine notabil din primele 1‑2 săptămâni de tratament şi este maxim la 6‑8 săptămâni de la începerea tratamentului. În studiile cu urmărire de lungă durată, efectul asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă s-a menţinut mai mult de un an. Cu toate că nu s-a studiat specific pentru CoAprovel, fenomenul hipertensiunii arteriale de rebound nu a fost evidenţiat nici pentru irbesartan şi nici pentru hidroclorotiazidă.

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan şi hidroclorotiazidă asupra morbidităţii şi mortalităţii. Studiile epidemiologice au evidenţiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalităţii şi morbidităţii cardiovasculare.

Răspunsul la CoAprovel nu depinde de vârstă sau sex. Ca şi în cazul altor medicamente care influenţează sistemul renină-angiotensină, pacienţii hipertensivi de culoare prezintă un răspuns semnificativ mai scăzut la monoterapia cu irbesartan. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu 12,5 mg pe zi), răspunsul pacienţilor de culoare la terapia antihipertensivă se apropie de cel al pacienţilor de alte rase.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu cu durata de 8 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, s-a studiat eficacitatea şi siguranţa CoAprovel ca şi terapie iniţială pentru hipertensiunea arterială severă (definită prin valoarea tensiunii arteriale diastolice > 110 mmHg). Un număr total de 697 pacienţi au fost randomizaţi în proporţie de 2:1 cu irbesartan/hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg sau cu irbesartan 150 mg şi crescute treptat dozele sistematic în mod forţat (înaintea obţinerii răspunsului la doze mai mici) după o săptămână, la irbesartan/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg sau respectiv irbesartan 300 mg.

La studiu au participat 58% bărbaţi. Vârsta medie a pacienţilor a fost de 52,2 ani, dintre care 13% cu vârsta ≥ 65 de ani şi numai 2% cu vârsta ≥ 75 de ani. Doisprezece la sută (12%) dintre pacienţi au fost diabetici, 34% prezentau hiperlipidemie şi afectarea cardiovasculară cea mai frecventă a fost angina pectorală stabilă prezentă la 3,5% dintre participanţi.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost compararea numărului de pacienţi a căror tensiune arterială diastolică era controlată (TAD < 90 mmHg) în săptămâna a 5 a de tratament. Patruzeci şi şapte la sută (47,2%) dintre pacienţii trataţi cu terapie combinată au atins o valoare a TAD < 90 mmHg comparativ cu 33,2% dintre pacienţii cărora li s-a administrat irbesartan în monoterapie (p= 0,0005). În fiecare grup de tratament, media valorilor iniţiale ale tensiunii arteriale a fost de aproximativ 172/113 mmHg, iar scăderea TAS/TAD după cinci săptămâni a fost de 30,8/24,0 mmHg pentru irbesartan/hidroclorotiazidă şi de 21,1/19,3 mmHg pentru irbesartan (p < 0,0001).

Tipul şi incidenţa evenimentelor adverse raportate la pacienţii trataţi cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienţii cu monoterapie. În niciunul din grupurile de tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat şi, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca şi reacţii adverse la 0,6% şi, respectiv, 0% dintre pacienţi, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienţi ameţeală.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) şi VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidenţiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale şi/sau cardiovasculare sau asupra mortalităţii, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută şi/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietăţile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alţi inhibitori ai ECA şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

*Cancer cutanat de tip non-melanom:*

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ (≥ 50 000 mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (IÎ 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (IÎ 95 %: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (IÎ 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Administrarea de hidroclorotiazidă în asociere cu irbesartan nu are niciun efect asupra proprietăţilor farmacocinetice ale celor două substanţe active.

Absorbție

Irbesartanul şi hidroclorotiazida sunt medicamente active pe cale orală şi nu necesită biotransformare pentru activarea lor. După administrarea pe cale orală de CoAprovel, biodisponibilitatea absolută a irbesartanului este de 60‑80%, iar a hidroclorotiazidei de 50‑80%. Alimentele nu modifică biodisponibilitatea CoAprovel. După administrarea orală, concentraţia plasmatică maximă apare după 1,5‑2 ore pentru irbesartan şi după 1‑2,5 ore pentru hidroclorotiazidă.

Distribuție

Legarea irbesartanului de proteinele plasmatice este de aproximativ 96%, cu legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuţie al irbesartanului este de 53‑93 de litri. Hidroclorotiazida se leagă în proporţie de 68% de proteinele plasmatice, iar volumul aparent de distribuţie este de 0,83‑1,14 l/kg.

Liniaritate/non-liniaritate

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică lineară, proporţională cu doza, la doze cuprinse între 10 şi 600 mg. S-a observat o creştere mai mică decât cea proporţională a absorbţiei orale, la doze peste 600 mg; mecanismul nu este cunoscut. Clearance-ul total este de 157‑176 ml/min, iar clearance-ul renal este de 3,0‑3,5 ml/min. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11‑15 ore. Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la iniţierea unei scheme de tratament cu administrare în doză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%), după administrări repetate, în doză unică, zilnică. Într-un studiu la femeile hipertensive s-au observat concentraţii plasmatice de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferenţe în ceea ce priveşte timpul de înjumătăţire plasmatică şi acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ASC şi Cmaxale irbesartanului au fost ceva mai mari la subiecţii vârstnici (≥ 65 de ani) decât la subiecţii tineri (18‑40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice. Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică al hidroclorotiazidei este cuprins între 5 şi 15 ore.

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, 80‑85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului netransformat. Irbesartanul este metabolizat în ficat prin glucuronoconjugare şi oxidare. Metabolitul circulant major este irbesartan-glucuronidul (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* evidenţiază că irbesartanul este oxidat în primul rând de către enzima CYP2C9 a citocromului P450; izoenzima CYP3A4 are un efect neglijabil.

Eliminare

Irbesartanul şi metaboliţii săi sunt eliminaţi pe cale biliară şi pe cale renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, aproximativ 20% din radioactivitate se regăseşte în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puţin de 2% din doză se excretă prin urină sub formă de irbesartan nemodificat. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este eliminată rapid pe cale renală. Cel puţin 61% din doza orală se elimină sub formă nemodificată, în primele 24 de ore după administrare. Hidroclorotiazida traversează bariera placentară, dar nu traversează bariera hemato-encefalică şi se excretă prin laptele matern.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. La pacienţii cu clearance-ul creatininei < 20 ml/min, s-a raportat o creştere de până la 21 de ore a timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu ciroză uşoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ. Nu s-au efectuat studii la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Irbesartan/hidroclorotiazidă

Rezultatele studiilor efectuate la șobolani și maimuțe Macaccus, cu o durată de până la 6 luni, au arătat că administrarea combinației nu a determinat nicio creștere a toxicităților raportate pentru componentele individuale și nici nu a indus alte toxicități. În plus, nu s-au observat efecte sinergice din punct de vedere toxicologic.

Nu s-a evidenţiat mutagenitate sau clastogenitate pentru asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă. Potenţialul carcinogen al asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă nu s-a evaluat în studii la animale.

Efectele combinației irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu au fost evaluate în studii la animale. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolanii cărora li s-a administrat irbesartan și hidroclorotiazidă în combinație, în doze care au produs toxicitate maternă.

Irbesartan

În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan au cauzat o reducere a parametrilor eritrocitari. La doze foarte mari, la șobolani și maimuțe Macaccus au fost induse modificări degenerative la nivel renal (cum ar fi nefrita interstițială, distensia tubulară, tubuli bazofili, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei) și acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale irbesartanului, care au dus la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare. Această constatare a fost considerată a fi cauzată de acțiunea farmacologică a irbesartanului, cu relevanță clinică redusă.

Pentru irbesartan nu s-a evidenţiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Fertilitatea şi performanţele privind funcţia de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii şi femelele de şobolan. Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fetușii de șobolan (cavitație pelvină renală crescută, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepuri s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce la doze care determină toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la fetușii de şobolan şi iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de şobolan.

Hidroclorotiazidă

Dovezi echivoce ale unui efect genotoxic sau carcinogen au fost observate în unele modele experimentale.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Hipromeloză

Dioxid de siliciu

Stearat de magneziu

Film:

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Dioxid de titan

Macrogol 3000

Oxizi roşu şi galben de fer

Ceară carnauba

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu 14 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 28 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 30 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/ Aluminiu.

Cutie cu 56 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 84 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 90 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/ Aluminiu.

Cutie cu 98 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 56 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate din PVC/PVDC/Aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

8. NUMeRELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 15 Octombrie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 01 Octombrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine irbesartan 300 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conţine lactoză 89,5 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Culoarea piersicii, biconvex, oval, având o inimă gravată pe o faţă şi numărul 2876 inscripţionat pe cealaltă faţă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale.

Această asociere în doză fixă este indicată la pacienţii adulţi a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu irbesartan sau cu hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

CoAprovel se poate administra o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Se poate recomanda creşterea treptată a dozelor prin administrarea separată a fiecărui component (adică irbesartan şi hidroclorotiazidă).

Când este adecvat din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la combinaţiile fixe:

 CoAprovel 150 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienţii a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu hidroclorotiazidă sau cu irbesartan 150 mg, în monoterapie.

 CoAprovel 300 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienţii insuficient controlaţi terapeutic cu irbesartan 300 mg sau cu CoAprovel 150 mg/12,5 mg.

 CoAprovel 300 mg/25 mg poate fi administrat la pacienţii insuficient controlaţi terapeutic cu CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Nu se recomandă doze mai mari de 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă o dată pe zi.

Când este necesar, CoAprovel se poate asocia cu un alt medicament antihipertensiv (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 şi 5.1).

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

Din cauza prezenţei hidroclorotiazidei în compoziţia sa, CoAprovel nu se recomandă la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). La această grupă de pacienţi, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienţii cu insuficienţă renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

*Insuficienţă hepatică*

CoAprovel nu este indicat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de CoAprovel la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei de CoAprovel la persoanele vârstnice.

*Copii şi adolescenţi*

Nu se recomandă utilizarea CoAprovel la copii şi adolescenţi, deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicaţii

* Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1 sau la alte substanţe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanţă derivată de sulfonamidă)
* Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 şi 4.6)
* Insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
* Hipokaliemie refractară, hipercalcemie
* Insuficienţă hepatică severă, ciroză biliară şi colestază
* Administrarea concomitentă a CoAprovel cu medicamente care conţin aliskiren este contraindicată la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min şi 1,73 m2) (vezi pct. 4.5 şi 5.1).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienţi cu depleţie de volum: CoAprovel a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienţii hipertensivi care nu au alţi factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la pacienţii cu depleţie de volum şi/sau de sodiu, după tratament susţinut cu diuretice, dietă cu restricţie de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea iniţierii tratamentului cu CoAprovel.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară: există un risc crescut de hipotensiune arterială severă şi insuficienţă renală la pacienţii cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcţional, dacă aceştia sunt trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru CoAprovel, cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficienţă renală şi transplant renal: atunci când CoAprovel este utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului, creatininei şi acidului uric. Nu există experienţă privind administrarea CoAprovel la pacienţi cu transplant renal recent. CoAprovel nu trebuie utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenţia azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienţii cu insuficienţă renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min. Cu toate acestea, la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudenţă.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Insuficienţă hepatică: tiazidele trebuie utilizate cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece chiar şi modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot declanşa coma hepatică. Nu există experienţă clinică privind utilizarea CoAprovel la pacienţi cu insuficienţă hepatică.

Stenoză aortică şi mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca şi în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauţie specială la pacienţii cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienţii cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acţionează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea CoAprovel.

Efecte metabolice şi endocrine: tratamentul cu tiazide poate afecta toleranţa la glucoză. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide. Irbesartanul poate induce hipoglicemie, mai ales la pacienții cu diabet zaharat. La pacienții tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice, trebuie luată în considerare o monitorizare adecvată a glicemiei; atunci când este indicat, poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau medicamente antidiabetice (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu diuretice tiazidice s-a asociat cu creşteri ale concentraţiilor plasmatice de colesterol şi trigliceride; cu toate acestea, pentru doza de 12,5 mg hidroclorotiazidă conţinută de CoAprovel nu s-au raportat asemenea efecte sau acestea au fost minime.

La anumiţi pacienţi trataţi cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanşat un atac de gută.

Dezechilibru electrolitic: ca în cazul oricărui pacient tratat cu diuretice, este necesară determinarea periodică a electroliţilor plasmatici, la intervale adecvate.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidrice sau electrolitice (hipokaliemie, hiponatremie şi alcaloză hipocloremică). Semnele de avertizare care preced dezechilibrul hidric sau electrolitic sunt uscăciunea gurii, setea, slăbiciunea, letargia, somnolenţa, neliniştea, durerea sau crampele musculare, oboseala musculară, hipotensiunea arterială, oliguria, tahicardia şi tulburările gastro-intestinale, cum sunt greaţa şi vărsăturile.

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariţie a hipokaliemiei îl au pacienţii cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienţii cu aport oral inadecvat de electroliţi şi cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza componentei irbesartan din CoAprovel, poate să apară hiperkaliemie, în special în prezenţa insuficienţei renale şi/sau a insuficienţei cardiace şi a diabetului zaharat. La pacienţii cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenţii de sare care conţin potasiu trebuie să se administreze cu prudenţă la pacienţii trataţi cu CoAprovel (vezi pct. 4.5).

Nu există dovezi că irbesartanul reduce sau previne hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este, în general, uşor şi, de obicei, nu necesită tratament.

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului şi pot determina o creştere uşoară şi tranzitorie a calcemiei, în absenţa unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcţia glandei paratiroide.

S-a demonstrat că tiazidele determină creşterea eliminării urinare a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie.

Angioedem intestinal:

Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții tratați cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină

II, inclusiv CoAprovel (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale, greață, vărsături și diaree. Simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de

angiotensină II. Dacă se diagnostichează angioedemul intestinal, trebuie întreruptă administrarea de CoAprovel și trebuie inițiată monitorizarea adecvată, până la remisia completă a simptomelor.

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu CoAprovel (vezi pct. 4.5).

Test antidoping: hidroclorotiazida conţinută în acest medicament poate induce o reacţie pozitivă la testul de control antidoping.

Generale: la pacienţii la care tonusul vascular şi funcţia renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficienţă renală acută (vezi pct. 4.5). Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea pronunţată a tensiunii arteriale la pacienţii cu cardiopatie ischemică sau cu boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

La pacienţii cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronşic, pot să apară reacţii de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienţii cu astfel de antecedente.

După utilizarea de diuretice tiazidice, s-au raportat cazuri de agravare sau de activare a lupusului eritematos sistemic.

S-au raportat cazuri de reacţii de fotosensibilitate la diureticele tiazidice (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apar reacţii de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă se consideră necesară readministrarea de diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la raze UVA artificiale.

Sarcina: tratamentul cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) nu trebuie iniţiat în timpul sarcinii. Cu excepţia cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esenţială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 şi 4.6).

Efuziune coroidiană, miopie acută şi glaucom secundar acut cu unghi închis: medicamentele de tip sulfonamide sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacţie indiosincrazică ce duce la efuziune coroidiană cu deficit de câmp vizual, miopie tranzitorie şi glaucom acut cu unghi închis. Având în vedere că hidroclorotiazida este o sulfonamidă, numai cazuri izolate de glaucom acut cu unghi închis au fost raportate până în prezent la hidroclorotiazidă. Simptomele includ debut acut al scăderii acuităţii vizuale sau durere oculară şi, tipic, apar într-un interval de ore până la săptămâni de la începerea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate determina pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal constă în întreruperea administrării medicamentului cât mai curând posibil. Poate fi necesar ca tratamentul medical sau chirurgical prompt să fie luate în considerare dacă tensiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecendente de alergie la sulfonamide sau peniciline (vezi pct. 4.8).

Excipienți:

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate filmate conține lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate filmate conține sodiu. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca.

Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemele pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie retras CoAprovel și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienți cu ARDS anterior în urma administrării de hidroclorotiazidă.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Alte medicamente antihipertensive: efectul antihipertensiv al CoAprovel poate fi crescut prin asocierea cu alte antihipertensive. Irbesartanul şi hidroclorotiazida (în doze de până la 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă) s-au administrat în siguranţă în asociere cu alte medicamente antihipertensive, inclusiv cu blocante ale canalelor de calciu şi blocante beta-adrenergice. Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate determina depleţie de volum şi există risc de hipotensiune arterială la iniţierea tratamentului cu irbesartan în monoterapie sau asociat cu diuretice tiazidice, cu excepţia cazurilor în care depleţia de volum a fost corectată înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conţin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creşteri reversibile ale concentraţiilor plasmatice şi toxicităţii litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de CoAprovel. De aceea, asocierea dintre litiu şi CoAprovel nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedeşte necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Medicamente care influenţează kaliemia: efectul de depleţie de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de aşteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potenţat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu şi hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienţei cu alte medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, substituenţi de sare care conţin potasiu sau cu alte medicamente care pot creşte concentraţia plasmatică de potasiu (de exemplu heparina sodică) poate duce la creşterea potasiului plasmatic. La pacienţii cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului plasmatic (vezi pct 4.4).

Medicamente ale căror efecte sunt influenţate de modificările potasiului plasmatic: se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului atunci când se administrează concomitent CoAprovel cu medicamente ale căror efecte sunt influenţate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu digitalice, antiaritmice).

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) şi AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Ca şi în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate creşte riscul de deteriorare a funcţiei renale, cu posibilitatea apariţiei insuficienţei renale acute şi a creşterii potasiului plasmatic, în special la pacienţii cu afectare prealabilă a funcţiei renale. Această asociere trebuie administrată cu prudenţă, în special la vârstnici. Pacienţii trebuie hidrataţi adecvat şi trebuie monitorizată funcţia renală după iniţierea tratamentului asociat şi, ulterior, periodic.

Repaglinidă: irbesartanul poate inhiba OATP1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptides 1B1)*. În cadrul unui studiu clinic, s-a raportat faptul că irbesartanul a crescut valorile Cmax și ASC pentru repaglinidă (substrat al OATP1B1) de 1,8 ori și, respectiv, de 1,3 ori atunci când a fost administrat cu 1 oră înainte de repaglinidă. În cadrul unui alt studiu, nu s-a raportat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei în tratamentul antidiabetic, cum este cea de repaglinidă (vezi pct. 4.4).

Informaţii suplimentare privind interacţiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influenţată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 şi, în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan concomitent cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

Informaţii suplimentare despre interacţiunile hidroclorotiazidei: următoarele medicamente pot interacţiona cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

*Alcool etilic*: poate să apară potenţarea hipotensiunii arteriale ortostatice;

*Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale şi insuline)*: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4);

*Răşini de tip colestiramină şi colestipol*: absorbţia hidroclorotiazidei este modificată în prezenţa răşinilor schimbătoare de anioni. CoAprovel trebuie administrat cu cel puţin o oră înainte sau patru ore după administrarea acestor medicamente;

*Glucocorticoizi, ACTH*: depleţia de electroliţi, în special hipokaliemia, poate fi agravată;

*Digitalice*: hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează declanşarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4);

*Antiinflamatoare nesteroidiene*: la unii pacienţi, administrarea unui antiinflamator nesteroidian poate reduce efectele diuretic, natriuretic şi antihipertensiv ale diureticelor tiazidice;

*Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalină)*: efectul aminelor vasopresoare poate fi scăzut, dar nu în asemenea măsură încât să împiedice utilizarea lor;

*Curarizante antidepolarizante (de exemplu tubocurarină)*: efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potenţat de hidroclorotiazidă;

*Medicamente antigutoase*: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate creşte concentraţia plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creşterea dozei de probenecid sau sulfinpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticele tiazidice poate creşte incidenţa reacţiilor de hipersensibilitate la allopurinol;

*Săruri de calciu*: diureticele tiazidice pot creşte concentraţiile plasmatice ale calciului prin scăderea eliminării calciului. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu tratament cu vitamina D), concentraţiile plasmatice ale calciului trebuie monitorizate, iar dozele de calciu trebuie ajustate corespunzător;

*Carbamazepină:* utilizarea concomitentă a carbamazepinei şi hidroclorotiazidei a fost asociată cu riscul de hiponatremie simptomatică. Electroliţii trebuie monitorizaţi pe durata utilizării concomitente. Dacă este posibil, trebuie utilizată altă clasă de diuretice.

*Alte interacţiuni*: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor şi al diazoxidului poate fi crescut de tiazide. Anticolinergicele (de exemplu atropină, beperiden) pot creşte biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilităţii gastro-intestinale şi a vitezei de golire a stomacului. Tiazidele pot creşte riscul de reacţii adverse determinate de amantadină. Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosfamidă, metotrexat) şi pot potenţa efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

*Antagoniştii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)*

Folosirea ARA II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuşi, nu poate fi exclusă o creştere mică a riscului. Deşi nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepţia cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esenţială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcţiei renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) şi toxicitate neonatală (insuficienţă renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcţiei renale şi a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizaţi pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

*Hidroclorotiazida*

Există experienţă limitată cu privire la utilizarea hidroclorotiazidei în timpul sarcinii, în special în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Ţinând cont de mecanismul farmacologic de acţiune al hidroclorotiazidei, utilizarea acesteia în timpul celui de al doilea şi al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia feto-placentară şi poate provoca efecte fetale şi neonatale, cum sunt icterul, dezechilibrul electrolitic şi trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul edemului gestaţional, hipertensiunii arteriale de sarcină sau al preeclampsiei din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic şi de hipoperfuzie placentară, fără un efect benefic asupra evoluţiei bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale la gravide, cu excepţia situaţiilor rare în care niciun alt tratament nu poate fi utilizat.

Deoarece conţine hidroclorotiazidă, CoAprovel nu este recomandat în primul trimestru de sarcină. Înainte de a se planifica o sarcină, trebuie efectuată schimbarea pe un tratament alternativ adecvat.

Alăptarea

*Antagoniştii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)*

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea CoAprovel în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea CoAprovel şi sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranţă mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptaţi nou-născuţi sau sugari prematuri.

Nu se cunoaşte dacă irbesartanul sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la şobolan au evidenţiat excreţia irbesartanului sau a metaboliţilor acestuia în lapte (pentru informaţii detaliate, vezi pct. 5.3).

*Hidroclorotiazida*

Hidroclorotiazida se excretă în laptele uman în cantităţi mici. Provocând diureză intensă, tiazidele în doze mari pot inhiba producţia de lapte matern. Utilizarea CoAprovel nu este recomandată în timpul alăptării. Dacă CoAprovel se utilizează în timpul alăptării, dozele trebuie să rămână cât mai mici posibil.

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilităţii la şobolanii trataţi şi nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinţi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Ţinând cont de proprietăţile sale farmacodinamice, este puţin probabil ca medicamentul CoAprovel să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale, pot să apară, ocazional, ameţeli sau oboseală.

4.8 Reacţii adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă

Dintre cei 898 de pacienţi hipertensivi care au primit doze variate de irbesartan/hidroclorotiazidă (cuprinse în intervalul 37,5 mg/6,25 mg şi 300 mg/25 mg) în studiile clinice controlate cu placebo, 29,5% dintre pacienţi au prezentat reacţii adverse. Cele mai frecvente reacţii adverse (RA) raportate au fost ameţeală (5,6%), oboseală (4,9%), greaţă/vărsături (1,8%) şi micţiune anormală (1,4%). În plus, în studiile clinice au fost observate frecvent, de asemenea, creşteri ale azotului ureic sanguin (BUN) (2,3%), creatin-kinazei (1,7%) şi creatininei (1,1%).

Tabelul 1 prezintă reacţiile adverse observate din raportările spontane şi în studiile clinice controlate cu placebo.

Frecvenţa reacţiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenţii:

foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

| **Tabelul 1:** Reacţii adverse din studii clinice controlate cu placebo şi din raportările spontane |
| --- |
| *Investigaţii diagnostice:* | Frecvente: | creşteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei şi creatin-kinazei |
| Mai puţin frecvente: | scăderi ale concentraţiilor plasmatice de sodiu şi potasiu |
| *Tulburări cardiace:* | Mai puţin frecvente: | sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem |
| *Tulburări ale sistemului nervos:* | Frecvente: | ameţeli |
| Mai puţin frecvente: | ameţeli ortostatice |
| Cu frecvenţă necunoscută: | cefalee |
| *Tulburări acustice şi vestibulare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | tinitus |
| *Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:*  | Cu frecvenţă necunoscută:  | tuse  |
| *Tulburări gastro-intestinale:* | Frecvente: | greaţă/vărsături |
| Mai puţin frecvente: | diaree |
| Cu frecvenţă necunoscută:  | dispepsie, disgeuzie  |
| *Tulburări renale şi ale căilor urinare:* | Frecvente: | micţiune anormală |
| Cu frecvenţă necunoscută: | alterarea funcţiei renale, inclusiv cazuri izolate de insuficienţă renală la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.4) |
| *Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv:* | Mai puţin frecvente: | edeme ale extremităţilor |
| Cu frecvenţă necunoscută: | artralgie, mialgie |
| *Tulburări metabolice şi de nutriţie:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | hiperkaliemie |
| *Tulburări vasculare:*  | Mai puţin frecvente: | înroşirea feţei |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:*  | Frecvente: | fatigabilitate |
| *Tulburări ale sistemului imunitar:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | cazuri de reacţii de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupţiile cutanate, urticaria |
| *Tulburări hepatobiliare:*  | Mai puţin frecvente: Cu frecvenţă necunoscută:  | icter hepatită, funcţie hepatică anormală  |
| *Tulburări ale aparatului genital şi sânului:*  | Mai puţin frecvente: | disfuncţie sexuală, modificări ale libidoului |

Informaţii suplimentare despre fiecare componentă: în plus faţă de reacţiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacţii adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacţii adverse potenţiale la CoAprovel. Tabelele 2 şi 3 detaliază reacţiile adverse raportate pentru fiecare componentă a CoAprovel.

|  |
| --- |
| **Tabelul 2:** Reacţii adverse raportate în timpul utilizării **irbesartanului** în monoterapie |
| *Tulburări hematologice și limfatice:*  | Cu frecvență necunoscută: | anemie, trombocitopenie  |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de adminsitrare:*  | Mai puţin frecvente: | durere toracică |
| *Tulburări ale sistemului imunitar:*  | Cu frecvență necunoscută: | reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic |
| *Tulburări metabolice şi de nutriţie* | Cu frecvență necunoscută: | hipoglicemie |
| *Tulburări gastro-intestinale:* | Rare: | angioedem intestinal |

| **Tabelul 3:** Reacţii adverse raportate în timpul utilizării **hidroclorotiazidei** în monoterapie |
| --- |
| *Investigaţii diagnostice:* | Cu frecvenţă necunoscută: | dezechilibru electrolitic (inclusiv hipokaliemie şi hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creşteri ale colesterolului şi trigliceridelor |
| *Tulburări cardiace:* | Cu frecvenţă necunoscută:  | aritmii cardiace  |
| *Tulburări hematologice şi limfatice:* | Cu frecvenţă necunoscută: | anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie |
| *Tulburări ale sistemului nervos:* | Cu frecvenţă necunoscută: | vertij, parestezii, stare confuzivă, nelinişte |
| *Tulburări oculare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | vedere înceţoşată tranzitorie, xantopsie, miopie acută şi glaucom secundar acut cu unghi închis, efuziune coroidiană |
| *Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:*  | Foarte rare:Cu frecvenţă necunoscută: | sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie şi edem pulmonar) |
| *Tulburări gastro-intestinale:* | Cu frecvenţă necunoscută: | pancreatită, anorexie, diaree, constipaţie, iritaţie gastrică, sialadenită, pierderea apetitului alimentar |
| *Tulburări renale şi ale căilor urinare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | nefrită interstiţială, disfuncţie renală |
| *Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:* | Cu frecvenţă necunoscută: | reacţii anafilactice, necroliză epidermică toxică, angeite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacţii asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacţii de fotosensibilitate, erupţii cutanate, urticarie |
| *Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv:* | Cu frecvenţă necunoscută:  | slăbiciune, spasm muscular  |
| *Tulburări vasculare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | hipotensiune arterială ortostatică |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | febră |
| *Tulburări hepatobiliare:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | icter (icter colestatic intrahepatic) |
| *Tulburări psihice:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | depresie, tulburări de somn |
| *Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*  | Cu frecvenţă necunoscută: | cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase) |

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Reacţiile adverse dependente de doză ale hidroclorotiazidei (în special dezechilibrele electrolitice) pot fi intensificate de creşterea dozei de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informaţii specifice privind tratamentul supradozajului cu CoAprovel. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic şi de susţinere. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs de la ingestie şi de severitatea simptomelor. Măsurile terapeutice recomandate includ provocarea vărsăturilor şi/sau efectuarea lavajului gastric. Cărbunele activat poate fi util în tratamentul supradozajului. Concentraţiile plasmatice ale electroliţilor şi creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în clinostatism şi reechilibrat hidro-electrolitic cât mai repede.

Cele mai probabile semne ale supradozajului cu irbesartan sunt hipotensiunea arterială şi tahicardia; de asemenea, poate să apară bradicardie.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleţie de electroliţi (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) şi cu deshidratare, ca urmare a diurezei excesive. Semnele şi simptomele cele mai frecvente ale supradozajului sunt greaţa şi somnolenţa. Hipokaliemia poate determina spasme musculare şi/sau agrava aritmiile cardiace determinate de tratamentul asociat cu digitalice sau cu anumite antiaritmice.

Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. Nu s-a stabilit proporţia în care hidroclorotiazida se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II, combinaţii

Codul ATC: C09DA04

Mecanism de acțiune

CoAprovel este o asociere între un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II, irbesartanul, şi un diuretic tiazidic, hidroclorotiazida. Asocierea acestor două substanţe active are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component utilizat în monoterapie.

Irbesartanul este un antagonist puternic şi selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (subtip AT1), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acţiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT1, indiferent de originea sau calea de sinteză a angiotensinei-II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT1) determină creşterea concentraţiilor plasmatice de renină şi de angiotensină II şi scăderea concentraţiei plasmatice de aldosteron. Concentraţiile plasmatice ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan în monoterapie, la dozele recomandate, la pacienţii fără risc de dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4 şi pct. 4.5). Irbesartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II şi care metabolizează şi bradikinina la metaboliţi inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-şi exercita activitatea.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acţiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acţionează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbţie a electroliţilor, crescând direct eliminarea sodiului şi a clorului în cantităţi aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, creşte activitatea reninei plasmatice, creşte secreţia de aldosteron, cu creşterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară şi scăderea concentraţiei plasmatice a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore şi se menţine timp de aproximativ 6‑12 ore.

Asocierea hidroclorotiazidei cu irbesartanul determină, în intervalul de doze terapeutice, scăderi ale tensiunii arteriale dependente de doză. Adăugarea a 12,5 mg hidroclorotiazidă la 300 mg irbesartan, administrat o dată pe zi, la pacienţii insuficient controlaţi terapeutic cu 300 mg irbesartan în monoterapie, a dus la o scădere suplimentară a tensiunii arteriale diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare), cu cel puţin 6,1 mmHg în plus comparativ cu placebo. Asocierea de 300 mg irbesartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere globală a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de până la 13,6/11,5 mmHg comparativ cu placebo.

Date clinice limitate (7 din 22 de pacienţi) sugerează că pacienţii care nu sunt controlaţi terapeutic cu asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doză de 300 mg/12,5 mg, pot răspunde la o doză mai mare, de 300 mg/25 mg. La aceşti pacienţi, s-a observat o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, atât a tensiunii arteriale sistolice (TAS) cât şi a tensiunii arteriale diastolice (TAD) (13,3 şi, respectiv, 8,3 mmHg).

La pacienţii cu hipertensiune arterială uşoară până la moderată, administrarea zilnică, în priză unică, de 150 mg irbesartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere medie comparativ cu placebo de 12,9/6,9 mmHg a tensiunii arteriale sistolice/diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare). Efectele maxime apar la 3‑6 ore. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, asocierea de 150 mg irbesartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă, administrată o dată pe zi, a produs o scădere semnificativă a tensiunii arteriale pe 24 ore, cu o scădere medie pe 24 ore a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 15,8/10,0 mmHg comparativ cu placebo. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, diferenţa dintre efectul înaintea dozei următoare şi efectul maxim al CoAprovel 150 mg/12,5 mg a fost de 100%. Raportul între efectul dinaintea dozei următoare şi efectul maxim, măsurate cu un manşon în timpul vizitelor medicale a fost de 68% şi 76% pentru CoAprovel 150 mg/12,5 mg, respectiv CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Aceste efecte pe 24 ore s-au observat fără o scădere excesivă a tensiunii arteriale la momentul efectului maxim şi sunt compatibile cu o scădere a tensiunii arteriale în condiţii de siguranţă şi eficacitate, pe parcursul întregului interval dintre două administrări zilnice.

La pacienţii care nu sunt suficient controlaţi terapeutic cu 25 mg hidroclorotiazidă în monoterapie, adăugarea irbesartanului a determinat o scădere medie suplimentară a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 11,1/7,2 mmHg.

Efectul antihipertensiv al irbesartanului în asociere cu hidroclorotiazida apare după prima doză, devine notabil din primele 1‑2 săptămâni de tratament şi este maxim la 6‑8 săptămâni de la începerea tratamentului. În studiile cu urmărire de lungă durată, efectul asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă s-a menţinut mai mult de un an. Cu toate că nu s-a studiat specific pentru CoAprovel, fenomenul hipertensiunii arteriale de rebound nu a fost evidenţiat nici pentru irbesartan şi nici pentru hidroclorotiazidă.

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan şi hidroclorotiazidă asupra morbidităţii şi mortalităţii. Studiile epidemiologice au evidenţiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalităţii şi morbidităţii cardiovasculare.

Răspunsul la CoAprovel nu depinde de vârstă sau sex. Ca şi în cazul altor medicamente care influenţează sistemul renină-angiotensină, pacienţii hipertensivi de culoare prezintă un răspuns semnificativ mai scăzut la monoterapia cu irbesartan. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu 12,5 mg pe zi), răspunsul pacienţilor de culoare la terapia antihipertensivă se apropie de cel al pacienţilor de alte rase.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu cu durata de 8 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, s-a studiat eficacitatea şi siguranţa CoAprovel ca şi terapie iniţială pentru hipertensiunea arterială severă (definită prin valoarea tensiunii arteriale diastolice > 110 mmHg). Un număr total de 697 pacienţi au fost randomizaţi în proporţie de 2:1 cu irbesartan/hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg sau cu irbesartan 150 mg şi crescute treptat dozele sistematic în mod forţat (înaintea obţinerii răspunsului la doze mai mici) după o săptămână, la irbesartan/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg sau respectiv irbesartan 300 mg.

La studiu au participat 58% bărbaţi. Vârsta medie a pacienţilor a fost de 52,2 ani, dintre care 13% cu vârsta ≥ 65 de ani şi numai 2% cu vârsta ≥ 75 de ani. Doisprezece la sută (12%) dintre pacienţi au fost diabetici, 34% prezentau hiperlipidemie şi afectarea cardiovasculară cea mai frecventă a fost angina pectorală stabilă prezentă la 3,5% dintre participanţi.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost compararea numărului de pacienţi a căror tensiune arterială diastolică era controlată (TAD < 90 mmHg) în săptămâna a 5 a de tratament. Patruzeci şi şapte la sută (47,2%) dintre pacienţii trataţi cu terapie combinată au atins o valoare a TAD < 90 mmHg comparativ cu 33,2% dintre pacienţii cărora li s-a administrat irbesartan în monoterapie (p= 0,0005). În fiecare grup de tratament, media valorilor iniţiale ale tensiunii arteriale a fost de aproximativ 172/113 mmHg, iar scăderea TAS/TAD după cinci săptămâni a fost de 30,8/24,0 mmHg pentru irbesartan/hidroclorotiazidă şi de 21,1/19,3 mmHg pentru irbesartan (p < 0,0001).

Tipul şi incidenţa evenimentelor adverse raportate la pacienţii trataţi cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienţii cu monoterapie. În niciunul din grupurile de tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat şi, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca şi reacţii adverse la 0,6% şi, respectiv, 0% dintre pacienţi, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienţi ameţeală.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) şi VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidenţiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale şi/sau cardiovasculare sau asupra mortalităţii, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută şi/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietăţile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alţi inhibitori ai ECA şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

*Cancer cutanat de tip non-melanom:*

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ (≥ 50 000 mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (IÎ 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (IÎ 95 %: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (IÎ 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Administrarea de hidroclorotiazidă în asociere cu irbesartan nu are niciun efect asupra proprietăţilor farmacocinetice ale celor două substanţe active.

Absorbție

Irbesartanul şi hidroclorotiazida sunt medicamente active pe cale orală şi nu necesită biotransformare pentru activarea lor. După administrarea pe cale orală de CoAprovel, biodisponibilitatea absolută a irbesartanului este de 60‑80%, iar a hidroclorotiazidei de 50‑80%. Alimentele nu modifică biodisponibilitatea CoAprovel. După administrarea orală, concentraţia plasmatică maximă apare după 1,5‑2 ore pentru irbesartan şi după 1‑2,5 ore pentru hidroclorotiazidă.

Distribuție

Legarea irbesartanului de proteinele plasmatice este de aproximativ 96%, cu legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuţie al irbesartanului este de 53‑93 de litri. Hidroclorotiazida se leagă în proporţie de 68% de proteinele plasmatice, iar volumul aparent de distribuţie este de 0,83‑1,14 l/kg.

Liniaritate/non-liniaritate

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică lineară, proporţională cu doza, la doze cuprinse între 10 şi 600 mg. S-a observat o creştere mai mică decât cea proporţională a absorbţiei orale, la doze peste 600 mg; mecanismul nu este cunoscut. Clearance-ul total este de 157‑176 ml/min, iar clearance-ul renal este de 3,0‑3,5 ml/min. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11‑15 ore. Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la iniţierea unei scheme de tratament cu administrare în doză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%), după administrări repetate, în doză unică, zilnică. Într-un studiu la femeile hipertensive s-au observat concentraţii plasmatice de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferenţe în ceea ce priveşte timpul de înjumătăţire plasmatică şi acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ASC şi Cmaxale irbesartanului au fost ceva mai mari la subiecţii vârstnici (≥ 65 de ani) decât la subiecţii tineri (18‑40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice. Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică al hidroclorotiazidei este cuprins între 5 şi 15 ore.

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, 80‑85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului netransformat. Irbesartanul este metabolizat în ficat prin glucuronoconjugare şi oxidare. Metabolitul circulant major este irbesartan-glucuronidul (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* evidenţiază că irbesartanul este oxidat în primul rând de către enzima CYP2C9 a citocromului P450; izoenzima CYP3A4 are un efect neglijabil.

Eliminare

Irbesartanul şi metaboliţii săi sunt eliminaţi pe cale biliară şi pe cale renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, aproximativ 20% din radioactivitate se regăseşte în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puţin de 2% din doză se excretă prin urină sub formă de irbesartan nemodificat. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este eliminată rapid pe cale renală. Cel puţin 61% din doza orală se elimină sub formă nemodificată, în primele 24 de ore după administrare. Hidroclorotiazida traversează bariera placentară, dar nu traversează bariera hemato‑encefalică şi se excretă prin laptele matern.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. La pacienţii cu clearance-ul creatininei < 20 ml/min, s-a raportat o creştere de până la 21 de ore a timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu ciroză uşoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ. Nu s-au efectuat studii la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Irbesartan/hidroclorotiazidă

Rezultatele studiilor efectuate la șobolani și maimuțe Macaccus, cu o durată de până la 6 luni, au arătat că administrarea combinației nu a determinat nicio creștere a toxicităților raportate pentru componentele individuale și nici nu a indus alte toxicități. În plus, nu s-au observat efecte sinergice din punct de vedere toxicologic.

Nu s-a evidenţiat mutagenitate sau clastogenitate pentru asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă. Potenţialul carcinogen al asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă nu s-a evaluat în studii la animale.

Efectele combinației irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu au fost evaluate în studii la animale. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolanii cărora li s-a administrat irbesartan și hidroclorotiazidă în combinație, în doze care au produs toxicitate maternă.

Irbesartan

În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan au cauzat o reducere a parametrilor eritrocitari. La doze foarte mari, la șobolani și maimuțe Macaccus au fost induse modificări degenerative la nivel renal (cum ar fi nefrita interstițială, distensia tubulară, tubuli bazofili, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei) și acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale irbesartanului, care au dus la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare. Această constatare a fost considerată a fi cauzată de acțiunea farmacologică a irbesartanului, cu relevanță clinică redusă.

Pentru irbesartan nu s-a evidenţiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Fertilitatea şi performanţele privind funcţia de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii şi femelele de şobolan. Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fetușii de șobolan (cavitație pelvină renală crescută, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepuri s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce la doze care determină toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la fetușii de şobolan şi iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de şobolan.

Hidroclorotiazidă

Dovezi echivoce ale unui efect genotoxic sau carcinogen au fost observate în unele modele experimentale.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Hipromeloză

Dioxid de siliciu

Stearat de magneziu

Film:

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Dioxid de titan

Macrogol 3000

Oxizi roşu şi galben de fer

Ceară carnauba

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu 14 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 28 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 30 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/ Aluminiu.

Cutie cu 56 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 84 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 90 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/ Aluminiu.

Cutie cu 98 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 56 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate din PVC/PVDC/Aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

8. NUMERELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 15 Octombrie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 01 Octombrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 300 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine irbesartan 300 mg şi hidroclorotiazidă 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conţine lactoză 53,3 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Roz, biconvex, oval, având o inimă gravată pe o faţă şi numărul 2788 inscripţionat pe cealaltă faţă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale.

Această asociere în doză fixă este indicată la pacienţii adulţi a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu irbesartan sau cu hidroclorotiazidă, administrate în monoterapie (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

CoAprovel se poate administra o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Se poate recomanda creşterea treptată a dozelor prin administrarea separată a fiecărui component (adică irbesartan şi hidroclorotiazidă).

Când este adecvat din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la combinaţiile fixe:

 CoAprovel 150 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienţii a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu hidroclorotiazidă sau cu irbesartan 150 mg, în monoterapie.

 CoAprovel 300 mg/12,5 mg poate fi administrat la pacienţii insuficient controlaţi terapeutic cu irbesartan 300 mg sau cu CoAprovel 150 mg/12,5 mg.

 CoAprovel 300 mg/25 mg poate fi administrat la pacienţii insuficient controlaţi terapeutic cu CoAprovel 300 mg/12,5 mg.

Nu se recomandă doze mai mari de 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă o dată pe zi.

Când este necesar, CoAprovel se poate asocia cu un alt medicament antihipertensiv (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 şi 5.1).

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

Din cauza prezenţei hidroclorotiazidei în compoziţia sa, CoAprovel nu se recomandă la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). La această grupă de pacienţi, diureticele de ansă sunt de preferat tiazidelor. La pacienţii cu insuficienţă renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

*Insuficienţă hepatică*

CoAprovel nu este indicat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Tiazidele trebuie folosite cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Nu este necesară ajustarea dozelor de CoAprovel la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (vezi pct. 4.3).

*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei de CoAprovel la persoanele vârstnice.

*Copii şi adolescenţi*

Nu se recomandă utilizarea CoAprovel la copii şi adolescenţi, deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicaţii

* Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1 sau la alte substanţe derivate de sulfonamidă (hidroclorotiazida este o substanţă derivată de sulfonamidă)
* Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 şi 4.6)
* Insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
* Hipokaliemie refractară, hipercalcemie
* Insuficienţă hepatică severă, ciroză biliară şi colestază
* Administrarea concomitentă a CoAprovel cu medicamente care conţin aliskiren este contraindicată la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min şi 1,73 m2) (vezi pct. 4.5 şi 5.1).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială - Pacienţi cu depleţie de volum: CoAprovel a fost asociat rareori cu hipotensiune arterială simptomatică la pacienţii hipertensivi care nu au alţi factori de risc pentru hipotensiune arterială. Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la pacienţii cu depleţie de volum şi/sau de sodiu, după tratament susţinut cu diuretice, dietă cu restricţie de sare, diaree sau vărsături. Astfel de stări trebuie corectate înaintea iniţierii tratamentului cu CoAprovel.

Stenoză a arterei renale - Hipertensiune arterială renovasculară: există un risc crescut de hipotensiune arterială severă şi insuficienţă renală la pacienţii cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcţional, dacă aceştia sunt trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II. Poate fi anticipat un efect similar pentru CoAprovel, cu toate că nu a fost dovedit.

Insuficienţă renală şi transplant renal: atunci când CoAprovel este utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului, creatininei şi acidului uric. Nu există experienţă privind administrarea CoAprovel la pacienţi cu transplant renal recent. CoAprovel nu trebuie utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Retenţia azotată asociată diureticelor tiazidice poate să apară la pacienţii cu insuficienţă renală. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală al căror clearance al creatininei este ≥ 30 ml/min. Cu toate acestea, la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatininei ≥ 30 ml/min, dar < 60 ml/min), această asociere în doză fixă trebuie administrată cu prudenţă.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Insuficienţă hepatică: tiazidele trebuie utilizate cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau cu boală hepatică evolutivă, deoarece chiar şi modificările minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot declanşa coma hepatică. Nu există experienţă clinică privind utilizarea CoAprovel la pacienţi cu insuficienţă hepatică.

Stenoză aortică şi mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca şi în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauţie specială la pacienţii cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienţii cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acţionează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea CoAprovel.

Efecte metabolice şi endocrine: tratamentul cu tiazide poate afecta toleranţa la glucoză. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide. Irbesartanul poate induce hipoglicemie, mai ales la pacienții cu diabet zaharat. La pacienții tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice, trebuie luată în considerare o monitorizare adecvată a glicemiei; atunci când este indicat, poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau medicamente antidiabetice (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu diuretice tiazidice s-a asociat cu creşteri ale concentraţiilor plasmatice de colesterol şi trigliceride; cu toate acestea, pentru doza de 12,5 mg hidroclorotiazidă conţinută de CoAprovel nu s-au raportat asemenea efecte sau acestea au fost minime.

La anumiţi pacienţi trataţi cu tiazide, poate să apară hiperuricemie sau poate fi declanşat un atac de gută.

Dezechilibru electrolitic: ca în cazul oricărui pacient tratat cu diuretice, este necesară determinarea periodică a electroliţilor plasmatici, la intervale adecvate.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidrice sau electrolitice (hipokaliemie, hiponatremie şi alcaloză hipocloremică). Semnele de avertizare care preced dezechilibrul hidric sau electrolitic sunt uscăciunea gurii, setea, slăbiciunea, letargia, somnolenţa, neliniştea, durerea sau crampele musculare, oboseala musculară, hipotensiunea arterială, oliguria, tahicardia şi tulburările gastro-intestinale, cum sunt greaţa şi vărsăturile.

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu irbesartan poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Cel mai mare risc de apariţie a hipokaliemiei îl au pacienţii cu ciroză hepatică, cei care prezintă diureză excesivă, pacienţii cu aport oral inadecvat de electroliţi şi cei care primesc tratament asociat cu glucocorticoizi sau ACTH. Dimpotrivă, din cauza componentei irbesartan din CoAprovel, poate să apară hiperkaliemie, în special în prezenţa insuficienţei renale şi/sau a insuficienţei cardiace şi a diabetului zaharat. La pacienţii cu risc, se recomandă o monitorizare adecvată a potasiului plasmatic. Diureticele care economisesc potasiul, suplimentele de potasiu sau substituenţii de sare care conţin potasiu trebuie să se administreze cu prudenţă la pacienţii trataţi cu CoAprovel (vezi pct. 4.5).

Nu există dovezi că irbesartanul reduce sau previne hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este, în general, uşor şi, de obicei, nu necesită tratament.

Tiazidele pot să scadă eliminarea urinară a calciului şi pot determina o creştere uşoară şi tranzitorie a calcemiei, în absenţa unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism nemanifest. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcţia glandei paratiroide.

S-a demonstrat că tiazidele determină creşterea eliminării urinare a magneziului, ceea ce poate duce la hipomagneziemie.

Angioedem intestinal:

Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții tratați cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină

II, inclusiv CoAprovel (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale, greață, vărsături și diaree. Simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor de

angiotensină II. Dacă se diagnostichează angioedemul intestinal, trebuie întreruptă administrarea de CoAprovel și trebuie inițiată monitorizarea adecvată, până la remisia completă a simptomelor.

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu CoAprovel (vezi pct. 4.5).

Test antidoping: hidroclorotiazida conţinută în acest medicament poate induce o reacţie pozitivă la testul de control antidoping.

Generale: la pacienţii la care tonusul vascular şi funcţia renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficienţă renală acută (vezi pct. 4.5). Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea pronunţată a tensiunii arteriale la pacienţii cu cardiopatie ischemică sau cu boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

La pacienţii cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronşic, pot să apară reacţii de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă, dar acestea sunt mai probabile la pacienţii cu astfel de antecedente.

După utilizarea de diuretice tiazidice, s-au raportat cazuri de agravare sau de activare a lupusului eritematos sistemic.

S-au raportat cazuri de reacţii de fotosensibilitate la diureticele tiazidice (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apar reacţii de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă se consideră necesară readministrarea de diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la raze UVA artificiale.

Sarcina: tratamentul cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) nu trebuie iniţiat în timpul sarcinii. Cu excepţia cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esenţială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 şi 4.6).

Efuziune coroidiană, miopie acută şi glaucom secundar acut cu unghi închis: medicamentele de tip sulfonamide sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacţie indiosincrazică ce duce la efuziune coroidiană cu deficit de câmp vizual, miopie tranzitorie şi glaucom acut cu unghi închis. Având în vedere că hidroclorotiazida este o sulfonamidă, numai cazuri izolate de glaucom acut cu unghi închis au fost raportate până în prezent la hidroclorotiazidă. Simptomele includ debut acut al scăderii acuităţii vizuale sau durere oculară şi, tipic, apar într-un interval de ore până la săptămâni de la începerea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate determina pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal constă în întreruperea administrării medicamentului cât mai curând posibil. Poate fi necesar ca tratamentul medical sau chirurgical prompt să fie luate în considerare dacă tensiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecendente de alergie la sulfonamide sau peniciline (vezi pct. 4.8).

Excipienți:

CoAprovel 300 mg/25 mg comprimate filmate conține lactoză.Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

CoAprovel 300 mg/25 mg comprimate filmate conține sodiu. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca.

Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemele pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie retras CoAprovel și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienți cu ARDS anterior în urma administrării de hidroclorotiazidă.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Alte medicamente antihipertensive: efectul antihipertensiv al CoAprovel poate fi crescut prin asocierea cu alte antihipertensive. Irbesartanul şi hidroclorotiazida (în doze de până la 300 mg irbesartan/25 mg hidroclorotiazidă) s-au administrat în siguranţă în asociere cu alte medicamente antihipertensive, inclusiv cu blocante ale canalelor de calciu şi blocante beta-adrenergice. Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate determina depleţie de volum şi există risc de hipotensiune arterială la iniţierea tratamentului cu irbesartan în monoterapie sau asociat cu diuretice tiazidice, cu excepţia cazurilor în care depleţia de volum a fost corectată înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conţin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creşteri reversibile ale concentraţiilor plasmatice şi toxicităţii litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. Mai mult, clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, astfel că riscul de toxicitate a litiului poate fi crescut de CoAprovel. De aceea, asocierea dintre litiu şi CoAprovel nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedeşte necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Medicamente care influenţează kaliemia: efectul de depleţie de potasiu al hidroclorotiazidei este atenuat de efectul de economisire a potasiului de către irbesartan. Cu toate acestea, este de aşteptat ca acest efect al hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic să fie potenţat de alte medicamente care determină pierdere de potasiu şi hipokaliemie (de exemplu alte diuretice kaliuretice, laxative, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică). Dimpotrivă, pe baza experienţei cu alte medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, cu suplimente de potasiu, substituenţi de sare care conţin potasiu sau cu alte medicamente care pot creşte concentraţia plasmatică de potasiu (de exemplu heparina sodică) poate duce la creşterea potasiului plasmatic. La pacienţii cu risc se recomandă monitorizarea adecvată a potasiului plasmatic (vezi pct 4.4).

Medicamente ale căror efecte sunt influenţate de modificările potasiului plasmatic: se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului atunci când se administrează concomitent CoAprovel cu medicamente ale căror efecte sunt influenţate de modificările potasiului plasmatic (de exemplu digitalice, antiaritmice).

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) şi AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Ca şi în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate creşte riscul de deteriorare a funcţiei renale, cu posibilitatea apariţiei insuficienţei renale acute şi a creşterii potasiului plasmatic, în special la pacienţii cu afectare prealabilă a funcţiei renale. Această asociere trebuie administrată cu prudenţă, în special la vârstnici. Pacienţii trebuie hidrataţi adecvat şi trebuie monitorizată funcţia renală după iniţierea tratamentului asociat şi, ulterior, periodic.

Repaglinidă: irbesartanul poate inhiba OATP1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptides 1B1)*. În cadrul unui studiu clinic, s-a raportat faptul că irbesartanul a crescut valorile Cmax și ASC pentru repaglinidă (substrat al OATP1B1) de 1,8 ori și, respectiv, de 1,3 ori atunci când a fost administrat cu 1 oră înainte de repaglinidă. În cadrul unui alt studiu, nu s-a raportat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei în tratamentul antidiabetic, cum este cea de repaglinidă (vezi pct. 4.4).

Informaţii suplimentare privind interacţiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influenţată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 şi, în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacţiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan concomitent cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

Informaţii suplimentare despre interacţiunile hidroclorotiazidei: următoarele medicamente pot interacţiona cu diureticele tiazidice, dacă sunt administrate concomitent:

*Alcool etilic*: poate să apară potenţarea hipotensiunii arteriale ortostatice;

*Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale şi insuline)*: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4);

*Răşini de tip colestiramină şi colestipol*: absorbţia hidroclorotiazidei este modificată în prezenţa răşinilor schimbătoare de anioni. CoAprovel trebuie administrat cu cel puţin o oră înainte sau patru ore după administrarea acestor medicamente;

*Glucocorticoizi, ACTH*: depleţia de electroliţi, în special hipokaliemia, poate fi agravată;

*Digitalice*: hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează declanşarea aritmiilor cardiace induse de digitalice (vezi pct. 4.4);

*Antiinflamatoare nesteroidiene*: la unii pacienţi, administrarea unui antiinflamator nesteroidian poate reduce efectele diuretic, natriuretic şi antihipertensiv ale diureticelor tiazidice;

*Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalină)*: efectul aminelor vasopresoare poate fi scăzut, dar nu în asemenea măsură încât să împiedice utilizarea lor;

*Curarizante antidepolarizante (de exemplu tubocurarină)*: efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potenţat de hidroclorotiazidă;

*Medicamente antigutoase*: poate fi necesară ajustarea dozelor de medicamente antigutoase, deoarece hidroclorotiazida poate creşte concentraţia plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creşterea dozei de probenecid sau sulfinpirazonă. Administrarea concomitentă cu diureticele tiazidice poate creşte incidenţa reacţiilor de hipersensibilitate la allopurinol;

*Săruri de calciu*: diureticele tiazidice pot creşte concentraţiile plasmatice ale calciului prin scăderea eliminării calciului. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu tratament cu vitamina D), concentraţiile plasmatice ale calciului trebuie monitorizate, iar dozele de calciu trebuie ajustate corespunzător;

*Carbamazepină:* utilizarea concomitentă a carbamazepinei şi hidroclorotiazidei a fost asociată cu riscul de hiponatremie simptomatică. Electroliţii trebuie monitorizaţi pe durata utilizării concomitente. Dacă este posibil, trebuie utilizată altă clasă de diuretice.

*Alte interacţiuni*: efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor şi al diazoxidului poate fi crescut de tiazide. Anticolinergicele (de exemplu atropină, beperiden) pot creşte biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic prin scăderea motilităţii gastro-intestinale şi a vitezei de golire a stomacului. Tiazidele pot creşte riscul de reacţii adverse determinate de amantadină. Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosfamidă, metotrexat) şi pot potenţa efectele mielosupresive ale acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

*Antagoniştii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)*

Folosirea ARA II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuşi, nu poate fi exclusă o creştere mică a riscului. Deşi nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepţia cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esenţială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcţiei renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) şi toxicitate neonatală (insuficienţă renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcţiei renale şi a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizaţi pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

*Hidroclorotiazida*

Există experienţă limitată cu privire la utilizarea hidroclorotiazidei în timpul sarcinii, în special în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Ţinând cont de mecanismul farmacologic de acţiune al hidroclorotiazidei, utilizarea acesteia în timpul celui de al doilea şi al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia feto-placentară şi poate provoca efecte fetale şi neonatale, cum sunt icterul, dezechilibrul electrolitic şi trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul edemului gestaţional, hipertensiunii arteriale de sarcină sau al preeclampsiei din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic şi de hipoperfuzie placentară, fără un efect benefic asupra evoluţiei bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale la gravide, cu excepţia situaţiilor rare în care niciun alt tratament nu poate fi utilizat.

Deoarece conţine hidroclorotiazidă, CoAprovel nu este recomandat în primul trimestru de sarcină. Înainte de a se planifica o sarcină, trebuie efectuată schimbarea pe un tratament alternativ adecvat.

Alăptarea

*Antagoniştii receptorilor pentru angiotensina II (ARA II)*

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea CoAprovel în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea CoAprovel şi sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranţă mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptaţi nou-născuţi sau sugari prematuri.

Nu se cunoaşte dacă irbesartanul sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la şobolan au evidenţiat excreţia irbesartanului sau a metaboliţilor acestuia în lapte (pentru informaţii detaliate, vezi pct. 5.3).

*Hidroclorotiazida*

Hidroclorotiazida se excretă în laptele uman în cantităţi mici. Provocând diureză intensă, tiazidele în doze mari pot inhiba producţia de lapte matern. Utilizarea CoAprovel nu este recomandată în timpul alăptării. Dacă CoAprovel se utilizează în timpul alăptării, dozele trebuie să rămână cât mai mici posibil.

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilităţii la şobolanii trataţi şi nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinţi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Ţinând cont de proprietăţile sale farmacodinamice, este puţin probabil ca medicamentul CoAprovel să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale, pot să apară, ocazional, ameţeli sau oboseală.

4.8 Reacţii adverse

Asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă

Dintre cei 898 de pacienţi hipertensivi care au primit doze variate de irbesartan/hidroclorotiazidă (cuprinse în intervalul 37,5 mg/6,25 mg şi 300 mg/25 mg) în studiile clinice controlate cu placebo, 29,5% dintre pacienţi au prezentat reacţii adverse. Cele mai frecvente reacţii adverse (RA) raportate au fost ameţeală (5,6%), oboseală (4,9%), greaţă/vărsături (1,8%) şi micţiune anormală (1,4%). În plus, în studiile clinice au fost observate frecvent, de asemenea, creşteri ale azotului ureic sanguin (BUN) (2,3%), creatin-kinazei (1,7%) şi creatininei (1,1%).

Tabelul 1 prezintă reacţiile adverse observate din raportările spontane şi în studiile clinice controlate cu placebo.

Frecvenţa reacţiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenţii:

foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1 000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

| **Tabelul 1:** Reacţii adverse din studii clinice controlate cu placebo şi din raportările spontane |
| --- |
| *Investigaţii diagnostice:* | Frecvente: | creşteri ale azotului ureic sanguin (BUN), creatininei şi creatin-kinazei |
| Mai puţin frecvente: | scăderi ale concentraţiilor plasmatice de sodiu şi potasiu |
| *Tulburări cardiace:* | Mai puţin frecvente: | sincopă, hipotensiune arterială, tahicardie, edem |
| *Tulburări ale sistemului nervos:* | Frecvente: | ameţeli |
| Mai puţin frecvente: | ameţeli ortostatice |
| Cu frecvenţă necunoscută: | cefalee |
| *Tulburări acustice şi vestibulare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | tinitus |
| *Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:*  | Cu frecvenţă necunoscută:  | tuse  |
| *Tulburări gastro-intestinale:* | Frecvente: | greaţă/vărsături |
| Mai puţin frecvente: | diaree |
| Cu frecvenţă necunoscută:  | dispepsie, disgeuzie  |
| *Tulburări renale şi ale căilor urinare:* | Frecvente: | micţiune anormală |
| Cu frecvenţă necunoscută: | alterarea funcţiei renale, inclusiv cazuri izolate de insuficienţă renală la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.4) |
| *Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv:* | Mai puţin frecvente: | edeme ale extremităţilor |
| Cu frecvenţă necunoscută: | artralgie, mialgie |
| *Tulburări metabolice şi de nutriţie:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | hiperkaliemie |
| *Tulburări vasculare:*  | Mai puţin frecvente: | înroşirea feţei |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:*  | Frecvente: | fatigabilitate |
| *Tulburări ale sistemului imunitar:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | cazuri de reacţii de hipersensibilitate cum sunt angioedemul, erupţiile cutanate, urticaria |
| *Tulburări hepatobiliare:*  | Mai puţin frecvente: Cu frecvenţă necunoscută:  | icter hepatită, funcţie hepatică anormală  |
| *Tulburări ale aparatului genital şi sânului:*  | Mai puţin frecvente: | disfuncţie sexuală, modificări ale libidoului |

Informaţii suplimentare despre fiecare componentă: în plus faţă de reacţiile adverse prezentate mai sus pentru această asociere, alte reacţii adverse raportate anterior separat pentru componentele individuale sunt reacţii adverse potenţiale la CoAprovel. Tabelele 2 şi 3 detaliază reacţiile adverse raportate pentru fiecare componentă a CoAprovel.

|  |
| --- |
| **Tabelul 2:** Reacţii adverse raportate în timpul utilizării **irbesartanului** în monoterapie |
| *Tulburări hematologice și limfatice:*  | Cu frecvență necunoscută: | anemie, trombocitopenie  |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de adminsitrare:*  | Mai puţin frecvente: | durere toracică |
| *Tulburări ale sistemului imunitar:*  | Cu frecvență necunoscută: | reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic |
| *Tulburări metabolice şi de nutriţie* | Cu frecvență necunoscută: | hipoglicemie |
| *Tulburări gastro-intestinale:* | Rare: | angioedem intestinal |

| **Tabelul 3:** Reacţii adverse raportate în timpul utilizării **hidroclorotiazidei** în monoterapie |
| --- |
| *Investigaţii diagnostice:* | Cu frecvenţă necunoscută: | dezechilibru electrolitic (inclusiv hipokaliemie şi hiponatremie, vezi pct. 4.4), hiperuricemie, glicozurie, hiperglicemie, creşteri ale colesterolului şi trigliceridelor |
| *Tulburări cardiace:* | Cu frecvenţă necunoscută:  | aritmii cardiace  |
| *Tulburări hematologice şi limfatice:* | Cu frecvenţă necunoscută: | anemie aplastică, deprimarea măduvei osoase, neutropenie/agranulocitoză, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie |
| *Tulburări ale sistemului nervos:* | Cu frecvenţă necunoscută: | vertij, parestezii, stare confuzivă, nelinişte |
| *Tulburări oculare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | vedere înceţoşată tranzitorie, xantopsie, miopie acută şi glaucom secundar acut cu unghi închis, efuziune coroidiană |
| *Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:*  | Foarte rare:Cu frecvenţă necunoscută: | sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie şi edem pulmonar) |
| *Tulburări gastro-intestinale:* | Cu frecvenţă necunoscută: | pancreatită, anorexie, diaree, constipaţie, iritaţie gastrică, sialadenită, pierderea apetitului alimentar |
| *Tulburări renale şi ale căilor urinare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | nefrită interstiţială, disfuncţie renală |
| *Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:* | Cu frecvenţă necunoscută: | reacţii anafilactice, necroliză epidermică toxică, angeite necrozante (vasculite, vasculite cutanate), reacţii asemănătoare celor din lupusul eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat, reacţii de fotosensibilitate, erupţii cutanate, urticarie |
| *Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv:* | Cu frecvenţă necunoscută:  | slăbiciune, spasm muscular  |
| *Tulburări vasculare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | hipotensiune arterială ortostatică |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:* | Cu frecvenţă necunoscută: | febră |
| *Tulburări hepatobiliare:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | icter (icter colestatic intrahepatic) |
| *Tulburări psihice:*  | Cu frecvenţă necunoscută: | depresie, tulburări de somn |
| *Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)*  | Cu frecvenţă necunoscută: | cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase) |

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Reacţiile adverse dependente de doză ale hidroclorotiazidei (în special dezechilibrele electrolitice) pot fi intensificate de creşterea dozei de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informaţii specifice privind tratamentul supradozajului cu CoAprovel. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic şi de susţinere. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs de la ingestie şi de severitatea simptomelor. Măsurile terapeutice recomandate includ provocarea vărsăturilor şi/sau efectuarea lavajului gastric. Cărbunele activat poate fi util în tratamentul supradozajului. Concentraţiile plasmatice ale electroliţilor şi creatininei trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în clinostatism şi reechilibrat hidro-electrolitic cât mai repede.

Cele mai probabile semne ale supradozajului cu irbesartan sunt hipotensiunea arterială şi tahicardia; de asemenea, poate să apară bradicardie.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleţie de electroliţi (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) şi cu deshidratare, ca urmare a diurezei excesive. Semnele şi simptomele cele mai frecvente ale supradozajului sunt greaţa şi somnolenţa. Hipokaliemia poate determina spasme musculare şi/sau agrava aritmiile cardiace determinate de tratamentul asociat cu digitalice sau cu anumite antiaritmice.

Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. Nu s-a stabilit proporţia în care hidroclorotiazida se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II, combinaţii

Codul ATC: C09DA04

Mecanism de acțiune

CoAprovel este o asociere între un antagonist al receptorilor pentru angiotensină II, irbesartanul, şi un diuretic tiazidic, hidroclorotiazida. Asocierea acestor două substanţe active are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component utilizat în monoterapie.

Irbesartanul este un antagonist puternic şi selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (subtip AT1), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acţiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT1, indiferent de originea sau calea de sinteză a angiotensinei-II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT1) determină creşterea concentraţiilor plasmatice de renină şi de angiotensină II şi scăderea concentraţiei plasmatice de aldosteron. Concentraţiile plasmatice ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan în monoterapie, la dozele recomandate, la pacienţii fără risc de dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4 şi pct. 4.5). Irbesartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II şi care metabolizează şi bradikinina la metaboliţi inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-şi exercita activitatea.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul acţiunii antihipertensive a diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele acţionează asupra mecanismelor renale tubulare de reabsorbţie a electroliţilor, crescând direct eliminarea sodiului şi a clorului în cantităţi aproximativ echivalente. Prin favorizarea diurezei, hidroclorotiazida reduce volumul plasmatic, creşte activitatea reninei plasmatice, creşte secreţia de aldosteron, cu creşterea consecutivă a kaliurezei, a eliminării de bicarbonat pe cale urinară şi scăderea concentraţiei plasmatice a potasiului. Administrarea concomitentă de irbesartan tinde să reducă pierderile de potasiu induse de aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pentru hidroclorotiazidă, diureza începe după 2 ore de la administrare, efectul maxim apare la aproximativ 4 ore şi se menţine timp de aproximativ 6‑12 ore.

Asocierea hidroclorotiazidei cu irbesartanul determină, în intervalul de doze terapeutice, scăderi ale tensiunii arteriale dependente de doză. Adăugarea a 12,5 mg hidroclorotiazidă la 300 mg irbesartan, administrat o dată pe zi, la pacienţii insuficient controlaţi terapeutic cu 300 mg irbesartan în monoterapie, a dus la o scădere suplimentară a tensiunii arteriale diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare), cu cel puţin 6,1 mmHg în plus comparativ cu placebo. Asocierea de 300 mg irbesartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere globală a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de până la 13,6/11,5 mmHg comparativ cu placebo.

Date clinice limitate (7 din 22 de pacienţi) sugerează că pacienţii care nu sunt controlaţi terapeutic cu asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă în doză de 300 mg/12,5 mg, pot răspunde la o doză mai mare, de 300 mg/25 mg. La aceşti pacienţi, s-a observat o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, atât a tensiunii arteriale sistolice (TAS) cât şi a tensiunii arteriale diastolice (TAD) (13,3 şi, respectiv, 8,3 mmHg).

La pacienţii cu hipertensiune arterială uşoară până la moderată, administrarea zilnică, în priză unică, de 150 mg irbesartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă a permis o scădere medie comparativ cu placebo de 12,9/6,9 mmHg a tensiunii arteriale sistolice/diastolice înaintea dozei următoare (după 24 ore de la administrare). Efectele maxime apar la 3‑6 ore. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, asocierea de 150 mg irbesartan şi 12,5 mg hidroclorotiazidă, administrată o dată pe zi, a produs o scădere semnificativă a tensiunii arteriale pe 24 ore, cu o scădere medie pe 24 ore a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 15,8/10,0 mmHg comparativ cu placebo. În determinările efectuate în cadrul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale, diferenţa dintre efectul înaintea dozei următoare şi efectul maxim al CoAprovel 150 mg/12,5 mg a fost de 100%. Raportul între efectul dinaintea dozei următoare şi efectul maxim, măsurate cu un manşon în timpul vizitelor medicale a fost de 68% şi 76% pentru CoAprovel 150 mg/12,5 mg, respectiv CoAprovel 300 mg/12,5 mg. Aceste efecte pe 24 ore s-au observat fără o scădere excesivă a tensiunii arteriale la momentul efectului maxim şi sunt compatibile cu o scădere a tensiunii arteriale în condiţii de siguranţă şi eficacitate, pe parcursul întregului interval dintre două administrări zilnice.

La pacienţii care nu sunt suficient controlaţi terapeutic cu 25 mg hidroclorotiazidă în monoterapie, adăugarea irbesartanului a determinat o scădere medie suplimentară a tensiunii arteriale sistolice/diastolice de 11,1/7,2 mmHg.

Efectul antihipertensiv al irbesartanului în asociere cu hidroclorotiazida apare după prima doză, devine notabil din primele 1‑2 săptămâni de tratament şi este maxim la 6‑8 săptămâni de la începerea tratamentului. În studiile cu urmărire de lungă durată, efectul asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă s-a menţinut mai mult de un an. Cu toate că nu s-a studiat specific pentru CoAprovel, fenomenul hipertensiunii arteriale de rebound nu a fost evidenţiat nici pentru irbesartan şi nici pentru hidroclorotiazidă.

Nu s-a studiat efectul asocierii dintre irbesartan şi hidroclorotiazidă asupra morbidităţii şi mortalităţii. Studiile epidemiologice au evidenţiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalităţii şi morbidităţii cardiovasculare.

Răspunsul la CoAprovel nu depinde de vârstă sau sex. Ca şi în cazul altor medicamente care influenţează sistemul renină-angiotensină, pacienţii hipertensivi de culoare prezintă un răspuns semnificativ mai scăzut la monoterapia cu irbesartan. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu 12,5 mg pe zi), răspunsul pacienţilor de culoare la terapia antihipertensivă se apropie de cel al pacienţilor de alte rase.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu cu durata de 8 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, s-a studiat eficacitatea şi siguranţa CoAprovel ca şi terapie iniţială pentru hipertensiunea arterială severă (definită prin valoarea tensiunii arteriale diastolice > 110 mmHg). Un număr total de 697 pacienţi au fost randomizaţi în proporţie de 2:1 cu irbesartan/hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg sau cu irbesartan 150 mg şi crescute treptat dozele sistematic în mod forţat (înaintea obţinerii răspunsului la doze mai mici) după o săptămână, la irbesartan/hidroclorotiazidă 300 mg/25 mg sau respectiv irbesartan 300 mg.

La studiu au participat 58% bărbaţi. Vârsta medie a pacienţilor a fost de 52,2 ani, dintre care 13% cu vârsta ≥ 65 de ani şi numai 2% cu vârsta ≥ 75 de ani. Doisprezece la sută (12%) dintre pacienţi au fost diabetici, 34% prezentau hiperlipidemie şi afectarea cardiovasculară cea mai frecventă a fost angina pectorală stabilă prezentă la 3,5% dintre participanţi.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost compararea numărului de pacienţi a căror tensiune arterială diastolică era controlată (TAD < 90 mmHg) în săptămâna a 5 a de tratament. Patruzeci şi şapte la sută (47,2%) dintre pacienţii trataţi cu terapie combinată au atins o valoare a TAD < 90 mmHg comparativ cu 33,2% dintre pacienţii cărora li s-a administrat irbesartan în monoterapie (p= 0,0005). În fiecare grup de tratament, media valorilor iniţiale ale tensiunii arteriale a fost de aproximativ 172/113 mmHg, iar scăderea TAS/TAD după cinci săptămâni a fost de 30,8/24,0 mmHg pentru irbesartan/hidroclorotiazidă şi de 21,1/19,3 mmHg pentru irbesartan (p < 0,0001).

Tipul şi incidenţa evenimentelor adverse raportate la pacienţii trataţi cu terapie combinată au fost similare cu profilul evenimentelor adverse de la pacienţii cu monoterapie. În niciunul din grupurile de tratament nu s-au raportat cazuri de sincopă pe perioada celor 8 săptămâni de tratament. În grupul cu tratament combinat şi, respectiv, cel cu monoterapie s-au raportat ca şi reacţii adverse la 0,6% şi, respectiv, 0% dintre pacienţi, hipotensiune arterială, iar la 2,8%, respectiv 3,1% dintre pacienţi ameţeală.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) şi VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidenţiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale şi/sau cardiovasculare sau asupra mortalităţii, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută şi/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietăţile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alţi inhibitori ai ECA şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

*Cancer cutanat de tip non-melanom:*

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ (≥ 50 000 mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (IÎ 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (IÎ 95 %: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (IÎ 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Administrarea de hidroclorotiazidă în asociere cu irbesartan nu are niciun efect asupra proprietăţilor farmacocinetice ale celor două substanţe active.

Absorbție

Irbesartanul şi hidroclorotiazida sunt medicamente active pe cale orală şi nu necesită biotransformare pentru activarea lor. După administrarea pe cale orală de CoAprovel, biodisponibilitatea absolută a irbesartanului este de 60‑80%, iar a hidroclorotiazidei de 50‑80%. Alimentele nu modifică biodisponibilitatea CoAprovel. După administrarea orală, concentraţia plasmatică maximă apare după 1,5‑2 ore pentru irbesartan şi după 1‑2,5 ore pentru hidroclorotiazidă.

Distribuție

Legarea irbesartanului de proteinele plasmatice este de aproximativ 96%, cu legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuţie al irbesartanului este de 53‑93 de litri. Hidroclorotiazida se leagă în proporţie de 68% de proteinele plasmatice, iar volumul aparent de distribuţie este de 0,83‑1,14 l/kg.

Liniaritate/non-liniaritate

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică lineară, proporţională cu doza, la doze cuprinse între 10 şi 600 mg. S-a observat o creştere mai mică decât cea proporţională a absorbţiei orale, la doze peste 600 mg; mecanismul nu este cunoscut. Clearance-ul total este de 157‑176 ml/min, iar clearance-ul renal este de 3,0‑3,5 ml/min. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11‑15 ore. Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la iniţierea unei scheme de tratament cu administrare în doză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%), după administrări repetate, în doză unică, zilnică. Într-un studiu la femeile hipertensive s-au observat concentraţii plasmatice de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferenţe în ceea ce priveşte timpul de înjumătăţire plasmatică şi acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ASC şi Cmaxale irbesartanului au fost ceva mai mari la subiecţii vârstnici (≥ 65 de ani) decât la subiecţii tineri (18‑40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice. Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică al hidroclorotiazidei este cuprins între 5 şi 15 ore.

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, 80‑85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului netransformat. Irbesartanul este metabolizat în ficat prin glucuronoconjugare şi oxidare. Metabolitul circulant major este irbesartan-glucuronidul (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* evidenţiază că irbesartanul este oxidat în primul rând de către enzima CYP2C9 a citocromului P450; izoenzima CYP3A4 are un efect neglijabil.

Eliminare

Irbesartanul şi metaboliţii săi sunt eliminaţi pe cale biliară şi pe cale renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, aproximativ 20% din radioactivitate se regăseşte în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puţin de 2% din doză se excretă prin urină sub formă de irbesartan nemodificat. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este eliminată rapid pe cale renală. Cel puţin 61% din doza orală se elimină sub formă nemodificată, în primele 24 de ore după administrare. Hidroclorotiazida traversează bariera placentară, dar nu traversează bariera hemato-encefalică şi se excretă prin laptele matern.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă. La pacienţii cu clearance-ul creatininei < 20 ml/min, s-a raportat o creştere de până la 21 de ore a timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al hidroclorotiazidei.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu ciroză uşoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ. Nu s-au efectuat studii la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Irbesartan/hidroclorotiazidă

Rezultatele studiilor efectuate la șobolani și maimuțe Macaccus, cu o durată de până la 6 luni, au arătat că administrarea combinației nu a determinat nicio creștere a toxicităților raportate pentru componentele individuale și nici nu a indus alte toxicități. În plus, nu s-au observat efecte sinergice din punct de vedere toxicologic.

Nu s-a evidenţiat mutagenitate sau clastogenitate pentru asocierea irbesartan/hidroclorotiazidă. Potenţialul carcinogen al asocierii irbesartan/hidroclorotiazidă nu s-a evaluat în studii la animale.

Efectele combinației irbesartan/hidroclorotiazidă asupra fertilității nu au fost evaluate în studii la animale. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolanii cărora li s-a administrat irbesartan și hidroclorotiazidă în combinație, în doze care au produs toxicitate maternă.

Irbesartan

În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan au cauzat o reducere a parametrilor eritrocitari. La doze foarte mari, la șobolani și maimuțe Macaccus au fost induse modificări degenerative la nivel renal (cum ar fi nefrita interstițială, distensia tubulară, tubuli bazofili, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei) și acestea sunt considerate secundare efectelor hipotensive ale irbesartanului, care au dus la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazie/hipertrofie a celulelor juxtaglomerulare. Această constatare a fost considerată a fi cauzată de acțiunea farmacologică a irbesartanului, cu relevanță clinică redusă.

Pentru irbesartan nu s-a evidenţiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Fertilitatea şi performanţele privind funcţia de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii şi femelele de şobolan. Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fetușii de șobolan (cavitație pelvină renală crescută, hidroureter sau edem subcutanat), care s-au remis după naștere. La iepuri s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce la doze care determină toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la fetușii de şobolan şi iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de şobolan.

Hidroclorotiazidă

Dovezi echivoce ale unui efect genotoxic sau carcinogen au fost observate în unele modele experimentale.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Amidon pregelatinizat

Dioxid de siliciu

Stearat de magneziu
Oxizi roşu şi galben de fer

Film:

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Dioxid de titan

Macrogol 3350

Oxizi roşu şi negru de fer

Ceară carnauba

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu 14 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 28 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 30 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/ Aluminiu.

Cutie cu 56 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 84 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 90 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/ Aluminiu.

Cutie cu 98 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 56 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate din PVC/PVDC/Aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

8. NUMeRELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 15 Octombrie 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 01 Octombrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanţilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

Sanofi Winthrop Industrie

30-36, avenue Gustave Eiffel

37100 Tours
Franţa

Sanofi-Aventis, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09

17404 Riells i Viabrea (Girona)

Spania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa** **(RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate

irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANŢELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conţine: irbesartan 150 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: conţine şi lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

14 comprimate

28 comprimate

56 comprimate

56 x 1 comprimate

98 comprimate

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

12. NUMeRELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/98/086/007 - 14 comprimate

EU/1/98/086/001 - 28 comprimate

EU/1/98/086/002 - 56 comprimate

EU/1/98/086/009 - 56 x 1 comprimate

EU/1/98/086/003 - 98 comprimate

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate

irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

14 - 28 - 56 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

56 x 1 comprimate:

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate

irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANŢELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conţine: irbesartan 300 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: conţine şi lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

14 comprimate

28 comprimate

56 comprimate

56 x 1 comprimate

98 comprimate

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

12. NUMeRELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/98/086/008 - 14 comprimate

EU/1/98/086/004 - 28 comprimate

EU/1/98/086/005 - 56 comprimate

EU/1/98/086/010 - 56 x 1 comprimate

EU/1/98/086/006 - 98 comprimate

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate

irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

14 - 28 - 56 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

56 x 1 comprimate:

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate filmate

irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANŢELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conţine: irbesartan 150 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: conţine şi lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

14 comprimate

28 comprimate
30 comprimate

56 comprimate

56 x 1 comprimate

84 comprimate
90 comprimate

98 comprimate

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

12. NUMeRELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/98/086/011 - 14 comprimate

EU/1/98/086/012 - 28 comprimate
EU/1/98/086/029 - 30 comprimate

EU/1/98/086/013 - 56 comprimate

EU/1/98/086/014 - 56 x 1 comprimate

EU/1/98/086/021 - 84 comprimate
EU/1/98/086/032 - 90 comprimate

EU/1/98/086/015 - 98 comprimate

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

CoAprovel 150 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate

irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

14 ‑ 28 ‑ 56 ‑ 84 ‑ 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

30 - 56 x 1 - 90 comprimate:

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate filmate

irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANŢELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conţine: irbesartan 300 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: conţine şi lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

14 comprimate

28 comprimate
30 comprimate

56 comprimate

56 x 1 comprimate

84 comprimate
90 comprimate

98 comprimate

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

12. NUMeRELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/98/086/016 - 14 comprimate

EU/1/98/086/017 - 28 comprimate
EU/1/98/086/030 - 30 comprimate

EU/1/98/086/018 - 56 comprimate

EU/1/98/086/019 - 56 x 1 comprimate

EU/1/98/086/022 - 84 comprimate
EU/1/98/086/033 - 90 comprimate

EU/1/98/086/020 - 98 comprimate

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate

irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

14 ‑ 28 ‑ 56 ‑ 84 ‑ 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

30 - 56 x 1 - 90 comprimate:

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 300 mg/25 mg comprimate filmate

irbesartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANŢELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conţine: irbesartan 300 mg şi hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: conţine şi lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

14 comprimate

28 comprimate
30 comprimate

56 comprimate

56 x 1 comprimate

84 comprimate
90 comprimate

98 comprimate

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

12. NUMeRELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/98/086/023 - 14 comprimate

EU/1/98/086/024 - 28 comprimate
EU/1/98/086/031 - 30 comprimate

EU/1/98/086/025 - 56 comprimate

EU/1/98/086/028 - 56 x 1 comprimate

EU/1/98/086/026 - 84 comprimate
EU/1/98/086/034 - 90 comprimate

EU/1/98/086/027 - 98 comprimate

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

CoAprovel 300 mg/25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CoAprovel 300 mg/25 mg comprimate

irbesartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

14 ‑ 28 ‑ 56 ‑ 84 ‑ 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

30 - 56 x 1 - 90 comprimate:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informaţii pentru utilizator

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate

irbesartan/hidroclorotiazidă

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este CoAprovel şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi CoAprovel

3. Cum să luaţi CoAprovel

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează CoAprovel

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este CoAprovel şi pentru ce se utilizează

CoAprovel este o asociere de două substanţe active, irbesartan şi hidroclorotiazidă.

Irbesartanul aparţine grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanţă produsă în organism, care se leagă de anumiţi receptori din vasele de sânge, determinând constricţia (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creşterea tensiunii arteriale. Irbesartanul împiedică legarea angiotensinei II de aceşti receptori şi determină astfel relaxarea vaselor de sânge şi scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparţine unui grup de medicamente (denumite diuretice tiazidice) care determină creşterea eliminării de urină şi, prin aceasta, scad tensiunea arterială.

Cele două substanţe active din CoAprovel acţionează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale, permiţând o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât cea obţinută prin administrarea fiecăreia separat.

**CoAprovel este utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută**, atunci când tratamentul cu irbesartan sau hidroclorotiazidă administrate singure nu vă controlează în mod adecvat tensiunea arterială.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi CoAprovel

Nu luaţi CoAprovel

* dacă sunteţi **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
* dacă sunteţi **alergic** la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamide
* dacă sunteţi **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitaţi CoAprovel la începutul sarcinii - vezi secţiunea privind sarcina.)
* dacă aveţi **afecţiuni severe ale ficatului** sau **rinichilor**
* dacă aveţi **o eliminare redusă de urină**
* dacă medicul dumneavoastră stabileşte că aveţi **concentraţii persistent crescute ale calciului din sânge sau concentraţii persistent scăzute ale potasiului din sânge**
* **dacă aveţi diabet zaharat sau funcţia rinichilor afectată** şi urmaţi tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conţine aliskiren.

Atenţionări şi precauţii

Înainte să luaţi CoAprovel, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflaţi în oricare dintre următoarele situaţii**:

* dacă aveţi **vărsături sau diaree semnificative**
* dacă suferiţi de **afecţiuni ale rinichilor** sau aţi suferit **transplant de rinichi**
* dacă suferiţi de **afecţiuni cardiace**
* dacă suferiţi de **afecţiuni ale ficatului**
* dacă suferiţi de **diabet zaharat**
* dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătăi puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat.
* dacă suferiţi de **lupus eritematos** (denumit şi lupus sau LES)
* dacă suferiţi de aldosteronism primar (o afecţiune caracterizată prin producerea crescută de hormon aldosteron, care determină reţinerea sodiului în organism şi aceasta, la rândul ei, determină o creştere a tensiunii arteriale).
* dacă luaţi oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
* un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveţi probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
* aliskiren.
* dacă ați avut **cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată** în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul de anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați CoAprovel.
* dacă ați avut probleme de respirație sau la plămâni (inclusiv inflamație sau lichid în plămâni) în urma administrării de hidroclorotiazidă în trecut. Dacă aveți dificultăți de respirație severe sau dificultăți de respirație după administrarea CoAprovel, solicitați imediat asistență medicală.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcţia rinichilor, tensiunea arterială şi valorile electroliţilor (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți dureri abdominale, greață, vărsături sau diaree după ce

ați luat CoAprovel. Medicul dumneavoastră va decide cu privire la continuarea tratamentului. Nu întrerupeți administrarea CoAprovel din proprie inițiativă.

Vezi şi informaţiile de la punctul „Nu luaţi CoAprovel”.

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate cauza leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi punctul privind sarcina).

De asemenea, trebuie să îl informaţi pe medicul dumneavoastră:

* dacă urmaţi o **dietă cu restricţie de sare**
* dacă aveţi manifestări cum sunt **sete anormală**, **uscăciune a gurii**, **slăbiciune generală, somnolenţă**, **dureri sau crampe musculare**, **greaţă**, **vărsături** sau **bătăi anormal de rapide ale inimii**, care pot indica un efect exagerat al hidroclorotiazidei (conţinută în CoAprovel)
* dacă prezentaţi o **sensibilitate** crescută **a pielii la soare**, cu simptome de arsură (cum ar fi înroşire, mâncărime, inflamaţie, băşici) care apar mult mai repede decât de obicei
* dacă **urmează să fiţi supus unei operaţii** (intervenţii chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
* dacă aveţi **o scădere a vederii sau durere la nivelul unuia sau ambilor ochi** în timp ce luaţi CoAprovel. Acestea pot fi simptome ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale creșterii presiunii din ochi (glaucom) și pot apărea în decurs de ore până la o săptămână de la administrarea CoAprovel. Acest lucru poate duce la pierderea permanentă a vederii, dacă nu sunteți tratat. Dacă în trecut ați avut alergie la peniciline sau sulfonamide, este posibil să aveți un risc mai mare de apariție. Trebuie să întrerupeţi tratamentul cu CoAprovel şi să solicitaţi imediat asistenţă medicală.

Hidroclorotiazida conţinută în acest medicament poate pozitiva testele anti-doping.

**Copii şi adolescenţi**

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor (cu vârsta sub 18 ani).

CoAprovel împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Diureticele, cum este hidroclorotiazida conţinută în CoAprovel, pot interacţiona cu alte medicamente. Medicamentele care conţin litiu nu trebuie luate în asociere cu CoAprovel fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza şi/sau să ia alte măsuri de precauţie:

Dacă luaţi un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi şi informaţiile de la punctele „Nu luaţi CoAprovel” şi „Atenţionări şi precauţii”).

Este posibil să fie necesar să efectuaţi analize de sânge, dacă luaţi:

* suplimente de potasiu
* sare dietetică care conţine potasiu
* medicamente care economisesc potasiul sau alte diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină)
* unele laxative
* medicamente pentru tratamentul gutei
* suplimente terapeutice de vitamina D
* medicamente care controlează ritmul cardiac
* medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale cum este repaglinida sau insulină)
* carbamazepină (un medicament pentru tratamentul epilepsiei).

De asemenea, este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru ameliorarea durerii, pentru tratamentul artritei sau răşini de tip colestiramină şi colestipol pentru scăderea colesterolului din sânge.

CoAprovel împreună cu alimente şi băuturi

CoAprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Datorită hidroclorotiazidei conţinută în CoAprovel, la consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să aveţi o senzaţie pronunţată de ameţeală la statul în picioare, în special la ridicarea în picioare din poziţia aşezat.

Sarcina, alăptarea şi fertilitatea

Sarcina

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriţi tratamentul cu CoAprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflaţi că sunteţi gravidă şi vă va sfătui să luaţi un alt medicament în locul CoAprovel. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau sunteţi pe cale să alăptaţi. CoAprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează şi medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriţi să alăptaţi, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Este puţin probabil ca medicamentul CoAprovel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, ameţeli sau oboseală. Dacă observaţi apariţia acestora, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**CoAprovel conţine lactoză**. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**CoAprovel conţine sodiu**. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să luaţi CoAprovel

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Doze

Doza recomandată de CoAprovel este de unul sau două comprimate o dată pe zi. De obicei, CoAprovel vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul dumneavoastră anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiţi tratamentul anterior cu CoAprovel.

Mod de administrare

CoAprovel se administrează **pe cale orală**. Înghiţiţi comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteţi lua CoAprovel cu sau fără alimente. Încercaţi să luaţi doza zilnică la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Este important să continuaţi să luaţi CoAprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedaţi altfel.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie obţinut la 6‑8 săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă luaţi mai mult CoAprovel decât trebuie

Dacă aţi luat din greşeală un număr prea mare de comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copiii şi adolescenţii nu trebuie să folosească CoAprovel

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghiţit câteva comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitaţi să luaţi CoAprovel

Dacă aţi uitat să luaţi doza zilnică, luaţi doza următoare ca de obicei. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre aceste reacţii pot să fie grave şi să necesite supraveghere medicală.

La pacienţii care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacţii alergice pe piele (erupţii cutanate, urticarie), precum şi umflarea localizată a feţei, buzelor şi/sau a limbii.

**Dacă prezentaţi oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau dacă simţiţi că nu mai aveţi aer**, încetaţi să mai luaţi CoAprovel şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Frecvenţa reacţiilor adverse menţionate mai jos este definită utilizând următoarea convenţie:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puţin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane.

Reacţiile adverse raportate în studiile clinice, pentru pacienţii trataţi cu CoAprovel au fost:

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

* greaţă/vărsături
* urinare anormală
* oboseală
* ameţeli (inclusiv la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat)
* analizele de sânge pot arăta concentraţii crescute ale unei enzime care indică funcţia muşchilor şi a inimii (creatin-kinază) sau concentraţii crescute ale unor substanţe care măsoară funcţia rinichilor (azotul ureic din sânge, creatinina).

**Dacă oricare dintre aceste reacţii adverse vă cauzează probleme**, discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

* diaree
* scăderea tensiunii arteriale
* leşin
* accelerarea bătăilor inimii
* înroşirea feţei
* edeme
* disfuncţie sexuală (tulburări ale activităţii sexuale)
* analizele de sânge pot arăta concentraţii scăzute ale potasiului şi ale sodiului în sângele dumneavoastră.

**Dacă oricare dintre aceste reacţii adverse vă cauzează probleme,** discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Reacţii adverse raportate după punerea pe piaţă a CoAprovel**

Unele reacţii adverse au fost raportate după punerea pe piaţă a CoAprovel. Reacţiile adverse cu frecvenţă necunoscută sunt: dureri de cap, zgomote în urechi, tuse, tulburări ale gustului, indigestie, dureri articulare şi musculare, tulburări ale funcţiei ficatului şi alterarea funcţiei rinichilor, creşterea concentraţiei potasiului în sânge şi reacţii alergice cum ar fi erupţii cutanate, urticarie, umflarea feţei, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului. De asemenea, au fost raportate cazuri mai puţin frecvente de icter (îngălbenirea pielii şi/sau a albului ochilor).

Ca pentru orice asociere a două substanţe active, nu pot fi excluse reacţiile adverse induse de fiecare componentă individual.

**Reacţii adverse asociate irbesartanului administrat singur**

În plus faţă de reacţiile adverse enumerate mai sus, au fost raportate, de asemenea, durere toracică, reacții alergice severe (șoc anafilactic), scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid) şi scăderea numărului de trombocite (o celulă sanguină cu rol esențial în coagularea sângelui) şi valori mici ale zahărului în sânge.

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane): angioedem intestinal: o umflare la nivelul intestinului, care se manifestă cu simptome precum durere abdominală, greață, vărsături și diaree.

**Reacţii adverse asociate hidroclorotiazidei administrată singură**

Pierderea apetitului alimentar; iritaţie la nivelul stomacului; crampe la nivelul stomacului; constipaţie; icter (îngălbenirea pielii şi/sau a albului ochilor); inflamaţia pancreasului, caracterizată prin dureri severe în partea superioară a abdomenului, deseori cu greaţă şi vărsături; tulburări de somn; depresie; vedere înceţoşată; scăderea numărului celulelor albe sanguine, care poate determina infecţii frecvente, febră; scăderea numărului de trombocite (celule sanguine esenţiale pentru coagularea sângelui); scăderea numărului de celule roşii sanguine (anemie), caracterizată prin oboseală, dureri de cap, senzaţie de lipsă de aer în timpul exerciţiilor fizice, ameţeală şi aspect palid; boală de rinichi; probleme ale plămânilor inclusiv pneumonie sau acumulare de lichid la nivelul plămânilor; sensibilitate crescută a pielii la soare; inflamaţia vaselor de sânge, o boală de piele caracterizată prin exfolierea pielii pe toată suprafaţa corpului; lupus eritematos cutanat, care se recunoaşte prin erupţii care pot să apară pe faţă, gât şi scalp; reacţii alergice; slăbiciune şi spasm muscular; ritm anormal al inimii; scăderea tensiunii arteriale după modificarea poziţiei corpului; inflamaţia glandelor salivare; concentraţii crescute ale glucozei (zahărului) din sânge; prezenţa glucozei (zahărului) în urină; creşteri ale unor grăsimi din sânge; concentraţii mari ale acidului uric în sânge, care pot determina gută.

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10 000 de persoane): Detresă respiratorie acută (semnele includ dificultăți severe de respirație, febră, slăbiciune și confuzie).

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): Cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), scădere a vederii sau durere oculară din cauza presiunii crescute (semne posibile ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau glaucom acut cu unghi închis).

Este cunoscut faptul că reacţiile adverse asociate hidroclorotiazidei se pot intensifica la doze mai mari de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse,adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează CoAprovel

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine CoAprovel

* Substanţele active sunt irbesartanul şi hidroclorotiazida. Fiecare comprimat de CoAprovel 150 mg/12,5 mgconţine irbesartan 150 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.
* Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal hidratat, amidon de porumb pregelatinizat, oxid roşu şi galben de fer (E172). Vezi pct. 2 „CoAprovel conține lactoză‟.

Cum arată CoAprovel şi conţinutul ambalajului

Comprimatele de CoAprovel 150 mg/12,5 mg sunt de culoarea piersicii, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o faţă şi numărul 2775 inscripţionat pe cealaltă faţă.

Comprimatele de CoAprovel 150 mg/12,5 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conţin 14, 28, 56 sau 98 de comprimate. Sunt disponibile şi cutii cu blistere pentru eliberarea unei unităţi dozate care conţin 56 x 1 comprimat, destinate livrării în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

Fabricantul

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franţa

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franţa

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Sanofi BelgiumTél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Lietuva**Swixx Biopharma UABTel: +370 5 236 91 40 |
| **България**Swixx Biopharma EOODТел.: +359 (0)2 4942 480 | **Luxembourg/Luxemburg**Sanofi Belgium Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**Sanofi s.r.o.Tel: +420 233 086 111 | **Magyarország**sanofi-aventis zrt., MagyarországTel.: +36 1 505 0050 |
| **Danmark**Sanofi A/STlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**Sanofi S.r.l.Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**Sanofi-Aventis Deutschland GmbHTel: 0800 52 52 010Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**Sanofi B.V.Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**Swixx Biopharma OÜTel: +372 640 10 30 | **Norge**sanofi-aventis Norge ASTlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBEΤηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**sanofi-aventis GmbHTel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**sanofi-aventis, S.A.Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**Sanofi Sp. z o.o.Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **France**Sanofi Winthrop IndustrieTél: 0 800 222 555Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**Sanofi - Produtos Farmacêuticos, LdaTel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**Swixx Biopharma d.o.o.Tel: +385 1 2078 500 | **România**Sanofi Romania SRLTel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**Swixx Biopharma d.o.o.Tel: +386 1 235 51 00 |
| **Ísland**Vistor hf.Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**Swixx Biopharma s.r.o.Tel: +421 2 208 33 600 |
| **Italia**Sanofi S.r.l.Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**Sanofi OyPuh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**C.A. Papaellinas Ltd.Τηλ: +357 22 741741 | **Sverige**Sanofi ABTel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**Swixx Biopharma SIATel: +371 6 616 47 50 | **United Kingdom (Northern Ireland)**sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +44 (0) 800 035 2525 |

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

Prospect: Informaţii pentru utilizator

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate

irbesartan/hidroclorotiazidă

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este CoAprovel şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi CoAprovel

3. Cum să luaţi CoAprovel

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează CoAprovel

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este CoAprovel şi pentru ce se utilizează

CoAprovel este o asociere de două substanţe active, irbesartan şi hidroclorotiazidă.

Irbesartanul aparţine grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanţă produsă în organism, care se leagă de anumiţi receptori din vasele de sânge, determinând constricţia (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creşterea tensiunii arteriale. Irbesartanul împiedică legarea angiotensinei II de aceşti receptori şi determină astfel relaxarea vaselor de sânge şi scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparţine unui grup de medicamente (denumite diuretice tiazidice) care determină creşterea eliminării de urină şi, prin aceasta, scad tensiunea arterială.

Cele două substanţe active din CoAprovel acţionează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale, permiţând o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât cea obţinută prin administrarea fiecăreia separat.

**CoAprovel este utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută**, atunci când tratamentul cu irbesartan sau hidroclorotiazidă administrate singure nu vă controlează în mod adecvat tensiunea arterială.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi CoAprovel

Nu luaţi CoAprovel

* dacă sunteţi **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
* dacă sunteţi **alergic** la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamide
* dacă sunteţi **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitaţi CoAprovel la începutul sarcinii - vezi secţiunea privind sarcina.)
* dacă aveţi **afecţiuni severe ale ficatului** sau **rinichilor**
* dacă aveţi **o eliminare redusă de urină**
* dacă medicul dumneavoastră stabileşte că aveţi **concentraţii persistent crescute ale calciului din sânge sau concentraţii persistent scăzute ale potasiului din sânge**
* **dacă aveţi diabet zaharat sau funcţia rinichilor afectată** şi urmaţi tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conţine aliskiren.

Atenţionări şi precauţii

Înainte să luaţi CoAprovel, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflaţi în oricare dintre următoarele situaţii**:

* dacă aveţi **vărsături sau diaree semnificative**
* dacă suferiţi de **afecţiuni ale rinichilor** sau aţi suferit **transplant de rinichi**
* dacă suferiţi de **afecţiuni cardiace**
* dacă suferiţi de **afecţiuni ale ficatului**
* dacă suferiţi de **diabet zaharat**
* dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătăi puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat.
* dacă suferiţi de **lupus eritematos** (denumit şi lupus sau LES)
* dacă suferiţi de aldosteronism primar (o afecţiune caracterizată prin producerea crescută de hormon aldosteron, care determină reţinerea sodiului în organism şi aceasta, la rândul ei, determină o creştere a tensiunii arteriale).
* dacă luaţi oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
* un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveţi probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
* aliskiren.
* dacă ați avut **cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată** în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul de anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați CoAprovel.
* dacă ați avut probleme de respirație sau la plămâni (inclusiv inflamație sau lichid în plămâni) în urma administrării de hidroclorotiazidă în trecut. Dacă aveți dificultăți de respirație severe sau dificultăți de respirație după administrarea CoAprovel, solicitați imediat asistență medicală.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcţia rinichilor, tensiunea arterială şi valorile electroliţilor (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți dureri abdominale, greață, vărsături sau diaree după ce

ați luat CoAprovel. Medicul dumneavoastră va decide cu privire la continuarea tratamentului. Nu întrerupeți administrarea CoAprovel din proprie inițiativă.

Vezi şi informaţiile de la punctul „Nu luaţi CoAprovel”.

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate cauza leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi punctul privind sarcina).

De asemenea, trebuie să îl informaţi pe medicul dumneavoastră:

* dacă urmaţi o **dietă cu restricţie de sare**
* dacă aveţi manifestări cum sunt **sete anormală**, **uscăciune a gurii**, **slăbiciune generală, somnolenţă**, **dureri sau crampe musculare**, **greaţă**, **vărsături** sau **bătăi anormal de rapide ale inimii**, care pot indica un efect exagerat al hidroclorotiazidei (conţinută în CoAprovel)
* dacă prezentaţi o **sensibilitate** crescută **a pielii la soare**, cu simptome de arsură (cum ar fi înroşire, mâncărime, inflamaţie, băşici) care apar mult mai repede decât de obicei
* dacă **urmează să fiţi supus unei operaţii** (intervenţii chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
* dacă aveţi **o scădere a vederii sau durere la nivelul unuia sau ambilor ochi** în timp ce luaţi CoAprovel. Acestea pot fi simptome ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale creșterii presiunii din ochi (glaucom) și pot apărea în decurs de ore până la o săptămână de la administrarea CoAprovel. Acest lucru poate duce la pierderea permanentă a vederii, dacă nu sunteți tratat. Dacă în trecut ați avut alergie la peniciline sau sulfonamide, este posibil să aveți un risc mai mare de apariție. Trebuie să întrerupeţi tratamentul cu CoAprovel şi să solicitaţi imediat asistenţă medicală.

Hidroclorotiazida conţinută în acest medicament poate pozitiva testele anti-doping.

**Copii şi adolescenţi**

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor (cu vârsta sub 18 ani).

CoAprovel împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Diureticele, cum este hidroclorotiazida conţinută în CoAprovel, pot interacţiona cu alte medicamente. Medicamentele care conţin litiu nu trebuie luate în asociere cu CoAprovel fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza şi/sau să ia alte măsuri de precauţie:

Dacă luaţi un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi şi informaţiile de la punctele „Nu luaţi CoAprovel” şi „Atenţionări şi precauţii”).

Este posibil să fie necesar să efectuaţi analize de sânge, dacă luaţi:

* suplimente de potasiu
* sare dietetică care conţine potasiu
* medicamente care economisesc potasiul sau alte diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină)
* unele laxative
* medicamente pentru tratamentul gutei
* suplimente terapeutice de vitamina D
* medicamente care controlează ritmul cardiac
* medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale cum este repaglinida sau insulină)
* carbamazepină (un medicament pentru tratamentul epilepsiei).

De asemenea, este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru ameliorarea durerii, pentru tratamentul artritei sau răşini de tip colestiramină şi colestipol pentru scăderea colesterolului din sânge.

CoAprovel împreună cu alimente şi băuturi

CoAprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Datorită hidroclorotiazidei conţinută în CoAprovel, la consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să aveţi o senzaţie pronunţată de ameţeală la statul în picioare, în special la ridicarea în picioare din poziţia aşezat.

Sarcina, alăptarea şi fertilitatea

Sarcina

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriţi tratamentul cu CoAprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflaţi că sunteţi gravidă şi vă va sfătui să luaţi un alt medicament în locul CoAprovel. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau sunteţi pe cale să alăptaţi. CoAprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează şi medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriţi să alăptaţi, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Este puţin probabil ca medicamentul CoAprovel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, ameţeli sau oboseală. Dacă observaţi apariţia acestora, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**CoAprovel conţine lactoză**. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**CoAprovel conţine sodiu**. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să luaţi CoAprovel

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Doze

Doza recomandată de CoAprovel este de un comprimat o dată pe zi. De obicei, CoAprovel vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul dumneavoastră anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiţi tratamentul anterior cu CoAprovel.

Mod de administrare

CoAprovel se administrează **pe cale orală**. Înghiţiţi comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteţi lua CoAprovel cu sau fără alimente. Încercaţi să luaţi doza zilnică la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Este important să continuaţi să luaţi CoAprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedaţi altfel.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie obţinut la 6‑8 săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă luaţi mai mult CoAprovel decât trebuie

Dacă aţi luat din greşeală un număr prea mare de comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copiii şi adolescenţii nu trebuie să folosească CoAprovel

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghiţit câteva comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitaţi să luaţi CoAprovel

Dacă aţi uitat să luaţi doza zilnică, luaţi doza următoare ca de obicei. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre aceste reacţii pot să fie grave şi să necesite supraveghere medicală.

La pacienţii care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacţii alergice pe piele (erupţii cutanate, urticarie), precum şi umflarea localizată a feţei, buzelor şi/sau a limbii.

**Dacă prezentaţi oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau dacă simţiţi că nu mai aveţi aer**, încetaţi să mai luaţi CoAprovel şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Frecvenţa reacţiilor adverse menţionate mai jos este definită utilizând următoarea convenţie:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puţin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane.

Reacţiile adverse raportate în studiile clinice, pentru pacienţii trataţi cu CoAprovel au fost:

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

* greaţă/vărsături
* urinare anormală
* oboseală
* ameţeli (inclusiv la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat)
* analizele de sânge pot arăta concentraţii crescute ale unei enzime care indică funcţia muşchilor şi a inimii (creatin-kinază) sau concentraţii crescute ale unor substanţe care măsoară funcţia rinichilor (azotul ureic din sânge, creatinina).

**Dacă oricare dintre aceste reacţii adverse vă cauzează probleme**, discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

* diaree
* scăderea tensiunii arteriale
* leşin
* accelerarea bătăilor inimii
* înroşirea feţei
* edeme
* disfuncţie sexuală (tulburări ale activităţii sexuale)
* analizele de sânge pot arăta concentraţii scăzute ale potasiului şi ale sodiului în sângele dumneavoastră.

**Dacă oricare dintre aceste reacţii adverse vă cauzează probleme,** discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Reacţii adverse raportate după punerea pe piaţă a CoAprovel**

Unele reacţii adverse au fost raportate după punerea pe piaţă a CoAprovel. Reacţiile adverse cu frecvenţă necunoscută sunt: dureri de cap, zgomote în urechi, tuse, tulburări ale gustului, indigestie, dureri articulare şi musculare, tulburări ale funcţiei ficatului şi alterarea funcţiei rinichilor, creşterea concentraţiei potasiului în sânge şi reacţii alergice cum ar fi erupţii cutanate, urticarie, umflarea feţei, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului. De asemenea, au fost raportate cazuri mai puţin frecvente de icter (îngălbenirea pielii şi/sau a albului ochilor).

Ca pentru orice asociere a două substanţe active, nu pot fi excluse reacţiile adverse induse de fiecare componentă individual.

**Reacţii adverse asociate irbesartanului administrat singur**

În plus faţă de reacţiile adverse enumerate mai sus, au fost raportate, de asemenea, durere toracică, reacții alergice severe (șoc anafilactic), scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid) şi scăderea numărului de trombocite (o celulă sanguină cu rol esențial în coagularea sângelui) şi valori mici ale zahărului în sânge.

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane): angioedem intestinal: o umflare la nivelul intestinului, care se manifestă cu simptome precum durere abdominală, greață, vărsături și diaree.

**Reacţii adverse asociate hidroclorotiazidei administrată singură**

Pierderea apetitului alimentar; iritaţie la nivelul stomacului; crampe la nivelul stomacului; constipaţie; icter (îngălbenirea pielii şi/sau a albului ochilor); inflamaţia pancreasului, caracterizată prin dureri severe în partea superioară a abdomenului, deseori cu greaţă şi vărsături; tulburări de somn; depresie; vedere înceţoşată; scăderea numărului celulelor albe sanguine, care poate determina infecţii frecvente, febră; scăderea numărului de trombocite (celule sanguine esenţiale pentru coagularea sângelui); scăderea numărului de celule roşii sanguine (anemie), caracterizată prin oboseală, dureri de cap, senzaţie de lipsă de aer în timpul exerciţiilor fizice, ameţeală şi aspect palid; boală de rinichi; probleme ale plămânilor inclusiv pneumonie sau acumulare de lichid la nivelul plămânilor; sensibilitate crescută a pielii la soare; inflamaţia vaselor de sânge, o boală de piele caracterizată prin exfolierea pielii pe toată suprafaţa corpului; lupus eritematos cutanat, care se recunoaşte prin erupţii care pot să apară pe faţă, gât şi scalp; reacţii alergice; slăbiciune şi spasm muscular; ritm anormal al inimii; scăderea tensiunii arteriale după modificarea poziţiei corpului; inflamaţia glandelor salivare; concentraţii crescute ale glucozei (zahărului) din sânge; prezenţa glucozei (zahărului) în urină; creşteri ale unor grăsimi din sânge; concentraţii mari ale acidului uric în sânge, care pot determina gută.

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10 000 de persoane): Detresă respiratorie acută (semnele includ dificultăți severe de respirație, febră, slăbiciune și confuzie).

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): Cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), scădere a vederii sau durere oculară din cauza presiunii crescute (semne posibile ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau glaucom acut cu unghi închis).

Este cunoscut faptul că reacţiile adverse asociate hidroclorotiazidei se pot intensifica la doze mai mari de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse,adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează CoAprovel

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine CoAprovel

* Substanţele active sunt irbesartanul şi hidroclorotiazida. Fiecare comprimat de CoAprovel 300 mg/12,5 mgconţine irbesartan 300 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.
* Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal hidratat, amidon de porumb pregelatinizat, oxid roşu şi galben de fer (E172). Vezi pct. 2 „CoAprovel conține lactoză‟.

Cum arată CoAprovel şi conţinutul ambalajului

Comprimatele de CoAprovel 300 mg/12,5 mg sunt de culoarea piersicii, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o faţă şi numărul 2776 inscripţionat pe cealaltă faţă.

Comprimatele de CoAprovel 300 mg/12,5 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conţin 14, 28, 56 sau 98 de comprimate. Sunt disponibile şi cutii cu blistere pentru eliberarea unei unităţi dozate care conţin 56 x 1 comprimat, destinate livrării în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

Fabricantul

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franţa

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franţa

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Sanofi BelgiumTél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Lietuva**Swixx Biopharma UABTel: +370 5 236 91 40 |
| **България**Swixx Biopharma EOODТел.: +359 (0)2 4942 480 | **Luxembourg/Luxemburg**Sanofi Belgium Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**Sanofi s.r.o.Tel: +420 233 086 111 | **Magyarország**sanofi-aventis zrt., MagyarországTel.: +36 1 505 0050 |
| **Danmark**Sanofi A/STlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**Sanofi S.r.l.Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**Sanofi-Aventis Deutschland GmbHTel: 0800 52 52 010Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**Sanofi B.V.Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**Swixx Biopharma OÜTel: +372 640 10 30 | **Norge**sanofi-aventis Norge ASTlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBEΤηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**sanofi-aventis GmbHTel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**sanofi-aventis, S.A.Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**Sanofi Sp. z o.o.Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **France**Sanofi Winthrop IndustrieTél: 0 800 222 555Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**Sanofi - Produtos Farmacêuticos, LdaTel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**Swixx Biopharma d.o.o.Tel: +385 1 2078 500 | **România**Sanofi Romania SRLTel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**Swixx Biopharma d.o.o.Tel: +386 1 235 51 00 |
| **Ísland**Vistor hf.Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**Swixx Biopharma s.r.o.Tel: +421 2 208 33 600 |
| **Italia**Sanofi S.r.l.Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**Sanofi OyPuh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**C.A. Papaellinas Ltd.Τηλ: +357 22 741741 | **Sverige**Sanofi ABTel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**Swixx Biopharma SIATel: +371 6 616 47 50 | **United Kingdom (Northern Ireland)**sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +44 (0) 800 035 2525 |

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

Prospect: Informaţii pentru utilizator

CoAprovel 150 mg/12,5 mg comprimate filmate

irbesartan/hidroclorotiazidă

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este CoAprovel şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi CoAprovel

3. Cum să luaţi CoAprovel

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează CoAprovel

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este CoAprovel şi pentru ce se utilizează

CoAprovel este o asociere de două substanţe active, irbesartan şi hidroclorotiazidă.

Irbesartanul aparţine grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanţă produsă în organism, care se leagă de anumiţi receptori din vasele de sânge, determinând constricţia (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creşterea tensiunii arteriale. Irbesartanul împiedică legarea angiotensinei II de aceşti receptori şi determină astfel relaxarea vaselor de sânge şi scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparţine unui grup de medicamente (denumite diuretice tiazidice) care determină creşterea eliminării de urină şi, prin aceasta, scad tensiunea arterială.

Cele două substanţe active din CoAprovel acţionează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale, permiţând o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât cea obţinută prin administrarea fiecăreia separat.

**CoAprovel este utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută**, atunci când tratamentul cu irbesartan sau hidroclorotiazidă administrate singure nu vă controlează în mod adecvat tensiunea arterială.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi CoAprovel

Nu luaţi CoAprovel

* dacă sunteţi **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
* dacă sunteţi **alergic** la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamide
* dacă sunteţi **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult.** (De asemenea, este mai bine să evitaţi CoAprovel la începutul sarcinii - vezi secţiunea privind sarcina.)
* dacă aveţi **afecţiuni severe ale ficatului** sau **rinichilor**
* dacă aveţi **o eliminare redusă de urină**
* dacă medicul dumneavoastră stabileşte că aveţi **concentraţii persistent crescute ale calciului din sânge sau concentraţii persistent scăzute ale potasiului din sânge**
* **dacă aveţi diabet zaharat sau funcţia rinichilor afectată** şi urmaţi tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conţine aliskiren.

Atenţionări şi precauţii

Înainte să luaţi CoAprovel, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflaţi în oricare dintre următoarele situaţii**:

* dacă aveţi **vărsături sau diaree semnificative**
* dacă suferiţi de **afecţiuni ale rinichilor** sau aţi suferit **transplant de rinichi**
* dacă suferiţi de **afecţiuni cardiace**
* dacă suferiţi de **afecţiuni ale ficatului**
* dacă suferiţi de **diabet zaharat**
* dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătăi puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat.
* dacă suferiţi de **lupus eritematos** (denumit şi lupus sau LES)
* dacă suferiţi de **aldosteronism primar** (o afecţiune caracterizată prin producerea crescută de hormon aldosteron, care determină reţinerea sodiului în organism şi aceasta, la rândul ei, determină o creştere a tensiunii arteriale).
* dacă luaţi oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
* un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveţi probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
* aliskiren.
* dacă ați avut **cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată** în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul de anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați CoAprovel.
* dacă ați avut probleme de respirație sau la plămâni (inclusiv inflamație sau lichid în plămâni) în urma administrării de hidroclorotiazidă în trecut. Dacă aveți dificultăți de respirație severe sau dificultăți de respirație după administrarea CoAprovel, solicitați imediat asistență medicală.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcţia rinichilor, tensiunea arterială şi valorile electroliţilor (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți dureri abdominale, greață, vărsături sau diaree după ce

ați luat CoAprovel. Medicul dumneavoastră va decide cu privire la continuarea tratamentului. Nu întrerupeți administrarea CoAprovel din proprie inițiativă.

Vezi şi informaţiile de la punctul „Nu luaţi CoAprovel”.

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate cauza leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi punctul privind sarcina).

De asemenea, trebuie să îl informaţi pe medicul dumneavoastră:

* dacă urmaţi o **dietă cu restricţie de sare**
* dacă aveţi manifestări cum sunt **sete anormală, uscăciune a gurii, slăbiciune generală, somnolenţă, dureri sau crampe musculare, greaţă, vărsături** sau **bătăi anormal de rapide ale inimii**, care pot indica un efect exagerat al hidroclorotiazidei (conţinută în CoAprovel)
* dacă prezentaţi o **sensibilitate** crescută **a pielii la soare**, cu simptome de arsură (cum ar fi înroşire, mâncărime, inflamaţie, băşici) care apar mult mai repede decât de obicei
* dacă **urmează să fiţi supus unei operaţii** (intervenţii chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
* dacă aveţi **o scădere a vederii sau durere la nivelul unuia sau ambilor ochi** în timp ce luaţi CoAprovel. Acestea pot fi simptome ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale creșterii presiunii din ochi (glaucom) și pot apărea în decurs de ore până la o săptămână de la administrarea CoAprovel. Acest lucru poate duce la pierderea permanentă a vederii, dacă nu sunteți tratat. Dacă în trecut ați avut alergie la peniciline sau sulfonamide, este posibil să aveți un risc mai mare de apariție. Trebuie să întrerupeţi tratamentul cu CoAprovel şi să solicitaţi imediat asistenţă medicală.

Hidroclorotiazida conţinută în acest medicament poate pozitiva testele anti-doping.

Copii şi adolescenţi

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor (cu vârsta sub 18 ani).

CoAprovel împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Diureticele, cum este hidroclorotiazida conţinută în CoAprovel, pot interacţiona cu alte medicamente. Medicamentele care conţin litiu nu trebuie luate în asociere cu CoAprovel fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza şi/sau să ia alte măsuri de precauţie:

Dacă luaţi un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi şi informaţiile de la punctele „Nu luaţi CoAprovel” şi „Atenţionări şi precauţii”).

Este posibil să fie necesar să efectuaţi analize de sânge, dacă luaţi:

* suplimente de potasiu
* sare dietetică care conţine potasiu
* medicamente care economisesc potasiul sau alte diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină)
* unele laxative
* medicamente pentru tratamentul gutei
* suplimente terapeutice de vitamina D
* medicamente care controlează ritmul cardiac
* medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale cum este repaglinida sau insulină)
* carbamazepină (un medicament pentru tratamentul epilepsiei).

De asemenea, este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru ameliorarea durerii, pentru tratamentul artritei sau răşini de tip colestiramină şi colestipol pentru scăderea colesterolului din sânge.

CoAprovel împreună cu alimente şi băuturi

CoAprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Datorită hidroclorotiazidei conţinută în CoAprovel, la consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să aveţi o senzaţie pronunţată de ameţeală la statul în picioare, în special la ridicarea în picioare din poziţia aşezat.

Sarcina, alăptarea şi fertilitatea

Sarcina

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriţi tratamentul cu CoAprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflaţi că sunteţi gravidă şi vă va sfătui să luaţi un alt medicament în locul CoAprovel. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau sunteţi pe cale să alăptaţi. CoAprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează şi medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriţi să alăptaţi, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Este puţin probabil ca medicamentul CoAprovel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, ameţeli sau oboseală. Dacă observaţi apariţia acestora, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**CoAprovel conţine lactoză**. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**CoAprovel conţine sodiu**. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să luaţi CoAprovel

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Doze

Doza recomandată de CoAprovel este de unul sau două comprimate o dată pe zi. De obicei, CoAprovel vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul dumneavoastră anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiţi tratamentul anterior cu CoAprovel.

Mod de administrare

CoAprovel se administrează **pe cale orală.** Înghiţiţi comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteţi lua CoAprovel cu sau fără alimente. Încercaţi să luaţi doza zilnică la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Este important să continuaţi să luaţi CoAprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedaţi altfel.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie obţinut la 6‑8 săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă luaţi mai mult CoAprovel decât trebuie

Dacă aţi luat din greşeală un număr prea mare de comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copiii şi adolescenţii nu trebuie să folosească CoAprovel

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghiţit câteva comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitaţi să luaţi CoAprovel

Dacă aţi uitat să luaţi doza zilnică, luaţi doza următoare ca de obicei. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre aceste reacţii pot să fie grave şi să necesite supraveghere medicală.

La pacienţii care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacţii alergice pe piele (erupţii cutanate, urticarie), precum şi umflarea localizată a feţei, buzelor şi/sau a limbii.

**Dacă prezentaţi oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau dacă simţiţi că nu mai aveţi aer**, încetaţi să mai luaţi CoAprovel şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Frecvenţa reacţiilor adverse menţionate mai jos este definită utilizând următoarea convenţie:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puţin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane.

Reacţiile adverse raportate în studiile clinice, pentru pacienţii trataţi cu CoAprovel au fost:

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

* greaţă/vărsături
* urinare anormală
* oboseală
* ameţeli (inclusiv la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat)
* analizele de sânge pot arăta concentraţii crescute ale unei enzime care indică funcţia muşchilor şi a inimii (creatin-kinază) sau concentraţii crescute ale unor substanţe care măsoară funcţia rinichilor (azotul ureic din sânge, creatinina).

**Dacă oricare dintre aceste reacţii adverse vă cauzează probleme**, discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

* diaree
* scăderea tensiunii arteriale
* leşin
* accelerarea bătăilor inimii
* înroşirea feţei
* edeme
* disfuncţie sexuală (tulburări ale activităţii sexuale)
* analizele de sânge pot arăta concentraţii scăzute ale potasiului şi ale sodiului în sângele dumneavoastră.

**Dacă oricare dintre aceste reacţii adverse vă cauzează probleme**, discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Reacţii adverse raportate după punerea pe piaţă a CoAprovel**

Unele reacţii adverse au fost raportate după punerea pe piaţă a CoAprovel. Reacţiile adverse cu frecvenţă necunoscută sunt: dureri de cap, zgomote în urechi, tuse, tulburări ale gustului, indigestie, dureri articulare şi musculare, tulburări ale funcţiei ficatului şi alterarea funcţiei rinichilor, creşterea concentraţiei potasiului în sânge şi reacţii alergice cum ar fi erupţii cutanate, urticarie, umflarea feţei, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului. De asemenea, au fost raportate cazuri mai puţin frecvente de icter (îngălbenirea pielii şi/sau a albului ochilor).

Ca pentru orice asociere a două substanţe active, nu pot fi excluse reacţiile adverse induse de fiecare componentă individual.

**Reacţii adverse asociate irbesartanului administrat singur**

În plus faţă de reacţiile adverse enumerate mai sus, au fost raportate, de asemenea, durere toracică, reacții alergice severe (șoc anafilactic), scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid) şi scăderea numărului de trombocite (o celulă sanguină cu rol esențial în coagularea sângelui) şi valori mici ale zahărului în sânge.

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane): angioedem intestinal: o umflare la nivelul intestinului, care se manifestă cu simptome precum durere abdominală, greață, vărsături și diaree.

**Reacţii adverse asociate hidroclorotiazidei administrată singură**

Pierderea apetitului alimentar; iritaţie la nivelul stomacului; crampe la nivelul stomacului; constipaţie; icter (îngălbenirea pielii şi/sau a albului ochilor); inflamaţia pancreasului, caracterizată prin dureri severe în partea superioară a abdomenului, deseori cu greaţă şi vărsături; tulburări de somn; depresie; vedere înceţoşată; scăderea numărului celulelor albe sanguine, care poate determina infecţii frecvente, febră; scăderea numărului de trombocite (celule sanguine esenţiale pentru coagularea sângelui); scăderea numărului de celule roşii sanguine (anemie), caracterizată prin oboseală, dureri de cap, senzaţie de lipsă de aer în timpul exerciţiilor fizice, ameţeală şi aspect palid; boală de rinichi; probleme ale plămânilor inclusiv pneumonie sau acumulare de lichid la nivelul plămânilor; sensibilitate crescută a pielii la soare; inflamaţia vaselor de sânge, o boală de piele caracterizată prin exfolierea pielii pe toată suprafaţa corpului; lupus eritematos cutanat, care se recunoaşte prin erupţii care pot să apară pe faţă, gât şi scalp; reacţii alergice; slăbiciune şi spasm muscular; ritm anormal al inimii; scăderea tensiunii arteriale după modificarea poziţiei corpului; inflamaţia glandelor salivare; concentraţii crescute ale glucozei (zahărului) din sânge; prezenţa glucozei (zahărului) în urină; creşteri ale unor grăsimi din sânge; concentraţii mari ale acidului uric în sânge, care pot determina gută.

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10 000 de persoane): Detresă respiratorie acută (semnele includ dificultăți severe de respirație, febră, slăbiciune și confuzie).

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): Cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), scădere a vederii sau durere oculară din cauza presiunii crescute (semne posibile ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau glaucom acut cu unghi închis).

Este cunoscut faptul că reacţiile adverse asociate hidroclorotiazidei se pot intensifica la doze mai mari de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează CoAprovel

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine CoAprovel

* Substanţele active sunt irbesartanul şi hidroclorotiazida. Fiecare comprimat filmat de CoAprovel 150 mg/12,5 mgconţine irbesartan 150 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.
* Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, hipromeloză, dioxid de siliciu, stearat de magneziu, dioxid de titan, macrogol 3000, oxizi roşu şi galben de fer, ceară carnauba. Vezi pct. 2 „CoAprovel conține lactoză‟.

Cum arată CoAprovel şi conţinutul ambalajului

Comprimatele filmate de CoAprovel 150 mg/12,5 mg sunt culoarea piersicii, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o faţă şi numărul 2875 inscripţionat pe cealaltă faţă.

Comprimatele filmate de CoAprovel 150 mg/12,5 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conţin 14, 28, 30, 56, 84, 90 sau 98 de comprimate filmate. Sunt disponibile şi cutii cu blistere pentru eliberarea unei unităţi dozate care conţin 56 x 1 comprimat filmat, destinate livrării în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

Fabricantul

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franţa

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franţa

Sanofi-Aventis, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09

17404 Riells i Viabrea (Girona)

Spania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Sanofi BelgiumTél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Lietuva**Swixx Biopharma UABTel: +370 5 236 91 40 |
| **България**Swixx Biopharma EOODТел.: +359 (0)2 4942 480 | **Luxembourg/Luxemburg**Sanofi Belgium Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**Sanofi s.r.o.Tel: +420 233 086 111 | **Magyarország**sanofi-aventis zrt., MagyarországTel.: +36 1 505 0050 |
| **Danmark**Sanofi A/STlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**Sanofi S.r.l.Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**Sanofi-Aventis Deutschland GmbHTel: 0800 52 52 010Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**Sanofi B.V.Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**Swixx Biopharma OÜTel: +372 640 10 30 | **Norge**sanofi-aventis Norge ASTlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBEΤηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**sanofi-aventis GmbHTel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**sanofi-aventis, S.A.Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**Sanofi Sp. z o.o.Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **France**Sanofi Winthrop IndustrieTél: 0 800 222 555Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**Sanofi - Produtos Farmacêuticos, LdaTel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**Swixx Biopharma d.o.o.Tel: +385 1 2078 500 | **România**Sanofi Romania SRLTel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**Swixx Biopharma d.o.o.Tel: +386 1 235 51 00 |
| **Ísland**Vistor hf.Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**Swixx Biopharma s.r.o.Tel: +421 2 208 33 600 |
| **Italia**Sanofi S.r.l.Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**Sanofi OyPuh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**C.A. Papaellinas Ltd.Τηλ: +357 22 741741 | **Sverige**Sanofi ABTel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**Swixx Biopharma SIATel: +371 6 616 47 50 | **United Kingdom (Northern Ireland)**sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +44 (0) 800 035 2525 |

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

Prospect: Informaţii pentru utilizator

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimate filmate

irbesartan/hidroclorotiazidă

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este CoAprovel şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi CoAprovel

3. Cum să luaţi CoAprovel

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează CoAprovel

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este CoAprovel şi pentru ce se utilizează

CoAprovel este o asociere de două substanţe active, irbesartan şi hidroclorotiazidă.

Irbesartanul aparţine grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanţă produsă în organism, care se leagă de anumiţi receptori din vasele de sânge, determinând constricţia (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creşterea tensiunii arteriale. Irbesartanul împiedică legarea angiotensinei II de aceşti receptori şi determină astfel relaxarea vaselor de sânge şi scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparţine unui grup de medicamente (denumite diuretice tiazidice) care determină creşterea eliminării de urină şi, prin aceasta, scad tensiunea arterială.

Cele două substanţe active din CoAprovel acţionează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale, permiţând o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât cea obţinută prin administrarea fiecăreia separat.

**CoAprovel este utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută**, atunci când tratamentul cu irbesartan sau hidroclorotiazidă administrate singure nu vă controlează în mod adecvat tensiunea arterială.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi CoAprovel

Nu luaţi CoAprovel

* dacă sunteţi **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
* dacă sunteţi **alergic** la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamide
* dacă sunteţi **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult.** (De asemenea, este mai bine să evitaţi CoAprovel la începutul sarcinii - vezi secţiunea privind sarcina.)
* dacă aveţi **afecţiuni severe ale ficatului** sau **rinichilor**
* dacă aveţi **o eliminare redusă de urină**
* dacă medicul dumneavoastră stabileşte că aveţi **concentraţii persistent crescute ale calciului din sânge sau concentraţii persistent scăzute ale potasiului din sânge**
* **dacă aveţi diabet zaharat sau funcţia rinichilor afectată** şi urmaţi tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conţine aliskiren.

Atenţionări şi precauţii

Înainte să luaţi CoAprovel, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflaţi în oricare dintre următoarele situaţii**:

* dacă aveţi **vărsături sau diaree semnificative**
* dacă suferiţi de **afecţiuni ale rinichilor** sau aţi suferit **transplant de rinichi**
* dacă suferiţi de **afecţiuni cardiace**
* dacă suferiţi de **afecţiuni ale ficatului**
* dacă suferiţi de **diabet zaharat**
* dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătăi puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat.
* dacă suferiţi de **lupus eritematos** (denumit şi lupus sau LES)
* dacă suferiţi de **aldosteronism primar** (o afecţiune caracterizată prin producerea crescută de hormon aldosteron, care determină reţinerea sodiului în organism şi aceasta, la rândul ei, determină o creştere a tensiunii arteriale).
* dacă luaţi oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
* un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveţi probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
* aliskiren.
* dacă ați avut **cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată** în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul de anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați CoAprovel.
* dacă ați avut probleme de respirație sau la plămâni (inclusiv inflamație sau lichid în plămâni) în urma administrării de hidroclorotiazidă în trecut. Dacă aveți dificultăți de respirație severe sau dificultăți de respirație după administrarea CoAprovel, solicitați imediat asistență medicală.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcţia rinichilor, tensiunea arterială şi valorile electroliţilor (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți dureri abdominale, greață, vărsături sau diaree după ce

ați luat CoAprovel. Medicul dumneavoastră va decide cu privire la continuarea tratamentului. Nu întrerupeți administrarea CoAprovel din proprie inițiativă.

Vezi şi informaţiile de la punctul „Nu luaţi CoAprovel”.

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate cauza leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi punctul privind sarcina).

De asemenea, trebuie să îl informaţi pe medicul dumneavoastră:

* dacă urmaţi o **dietă cu restricţie de sare**
* dacă aveţi manifestări cum sunt **sete anormală, uscăciune a gurii, slăbiciune generală, somnolenţă, dureri sau crampe musculare, greaţă, vărsături** sau **bătăi anormal de rapide ale inimii**, care pot indica un efect exagerat al hidroclorotiazidei (conţinută în CoAprovel)
* dacă prezentaţi o **sensibilitate** crescută **a pielii la soare**, cu simptome de arsură (cum ar fi înroşire, mâncărime, inflamaţie, băşici) care apar mult mai repede decât de obicei
* dacă **urmează să fiţi supus unei operaţii** (intervenţii chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
* dacă aveţi **o scădere a vederii sau durere la nivelul unuia sau ambilor ochi** în timp ce luaţi CoAprovel. Acestea pot fi simptome ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale creșterii presiunii din ochi (glaucom) și pot apărea în decurs de ore până la o săptămână de la administrarea CoAprovel. Acest lucru poate duce la pierderea permanentă a vederii, dacă nu sunteți tratat. Dacă în trecut ați avut alergie la peniciline sau sulfonamide, este posibil să aveți un risc mai mare de apariție. Trebuie să întrerupeţi tratamentul cu CoAprovel şi să solicitaţi imediat asistenţă medicală.

Hidroclorotiazida conţinută în acest medicament poate pozitiva testele anti-doping.

Copii şi adolescenţi

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor (cu vârsta sub 18 ani).

CoAprovel împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Diureticele, cum este hidroclorotiazida conţinută în CoAprovel, pot interacţiona cu alte medicamente. Medicamentele care conţin litiu nu trebuie luate în asociere cu CoAprovel fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza şi/sau să ia alte măsuri de precauţie:

Dacă luaţi un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi şi informaţiile de la punctele „Nu luaţi CoAprovel” şi „Atenţionări şi precauţii”).

Este posibil să fie necesar să efectuaţi analize de sânge, dacă luaţi:

* suplimente de potasiu
* sare dietetică care conţine potasiu
* medicamente care economisesc potasiul sau alte diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină)
* unele laxative
* medicamente pentru tratamentul gutei
* suplimente terapeutice de vitamina D
* medicamente care controlează ritmul cardiac
* medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale cum este repaglinida sau insulină)
* carbamazepină (un medicament pentru tratamentul epilepsiei).

De asemenea, este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru ameliorarea durerii, pentru tratamentul artritei sau răşini de tip colestiramină şi colestipol pentru scăderea colesterolului din sânge.

CoAprovel împreună cu alimente şi băuturi

CoAprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Datorită hidroclorotiazidei conţinută în CoAprovel, la consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să aveţi o senzaţie pronunţată de ameţeală la statul în picioare, în special la ridicarea în picioare din poziţia aşezat.

Sarcina, alăptarea şi fertilitatea

Sarcina

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriţi tratamentul cu CoAprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflaţi că sunteţi gravidă şi vă va sfătui să luaţi un alt medicament în locul CoAprovel. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau sunteţi pe cale să alăptaţi. CoAprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează şi medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriţi să alăptaţi, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Este puţin probabil ca medicamentul CoAprovel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, ameţeli sau oboseală. Dacă observaţi apariţia acestora, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**CoAprovel conţine lactoză**. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**CoAprovel conţine sodiu**. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să luaţi CoAprovel

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Doze

Doza recomandată de CoAprovel este de un comprimat o dată pe zi. De obicei, CoAprovel vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul dumneavoastră anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiţi tratamentul anterior cu CoAprovel.

Mod de administrare

CoAprovel se administrează **pe cale orală.** Înghiţiţi comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteţi lua CoAprovel cu sau fără alimente. Încercaţi să luaţi doza zilnică la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Este important să continuaţi să luaţi CoAprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedaţi altfel.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie obţinut la 6‑8 săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă luaţi mai mult CoAprovel decât trebuie

Dacă aţi luat din greşeală un număr prea mare de comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copiii şi adolescenţii nu trebuie să folosească CoAprovel

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghiţit câteva comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitaţi să luaţi CoAprovel

Dacă aţi uitat să luaţi doza zilnică, luaţi doza următoare ca de obicei. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre aceste reacţii pot să fie grave şi să necesite supraveghere medicală.

La pacienţii care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacţii alergice pe piele (erupţii cutanate, urticarie), precum şi umflarea localizată a feţei, buzelor şi/sau a limbii.

**Dacă prezentaţi oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau dacă simţiţi că nu mai aveţi aer**, încetaţi să mai luaţi CoAprovel şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Frecvenţa reacţiilor adverse menţionate mai jos este definită utilizând următoarea convenţie:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puţin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane.

Reacţiile adverse raportate în studiile clinice, pentru pacienţii trataţi cu CoAprovel au fost:

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

* greaţă/vărsături
* urinare anormală
* oboseală
* ameţeli (inclusiv la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat)
* analizele de sânge pot arăta concentraţii crescute ale unei enzime care indică funcţia muşchilor şi a inimii (creatin-kinază) sau concentraţii crescute ale unor substanţe care măsoară funcţia rinichilor (azotul ureic din sânge, creatinina).

**Dacă oricare dintre aceste reacţii adverse vă cauzează probleme**, discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

* diaree
* scăderea tensiunii arteriale
* leşin
* accelerarea bătăilor inimii
* înroşirea feţei
* edeme
* disfuncţie sexuală (tulburări ale activităţii sexuale)
* analizele de sânge pot arăta concentraţii scăzute ale potasiului şi ale sodiului în sângele dumneavoastră.

**Dacă oricare dintre aceste reacţii adverse vă cauzează probleme**, discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Reacţii adverse raportate după punerea pe piaţă a CoAprovel**

Unele reacţii adverse au fost raportate după punerea pe piaţă a CoAprovel. Reacţiile adverse cu frecvenţă necunoscută sunt: dureri de cap, zgomote în urechi, tuse, tulburări ale gustului, indigestie, dureri articulare şi musculare, tulburări ale funcţiei ficatului şi alterarea funcţiei rinichilor, creşterea concentraţiei potasiului în sânge şi reacţii alergice cum ar fi erupţii cutanate, urticarie, umflarea feţei, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului. De asemenea, au fost raportate cazuri mai puţin frecvente de icter (îngălbenirea pielii şi/sau a albului ochilor).

Ca pentru orice asociere a două substanţe active, nu pot fi excluse reacţiile adverse induse de fiecare componentă individual.

**Reacţii adverse asociate irbesartanului administrat singur**

În plus faţă de reacţiile adverse enumerate mai sus, au fost raportate, de asemenea, durere toracică, reacții alergice severe (șoc anafilactic), scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid) şi scăderea numărului de trombocite (o celulă sanguină cu rol esențial în coagularea sângelui) şi valori mici ale zahărului în sânge.

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane): angioedem intestinal: o umflare la nivelul intestinului, care se manifestă cu simptome precum durere abdominală, greață, vărsături și diaree.

**Reacţii adverse asociate hidroclorotiazidei administrată singură**

Pierderea apetitului alimentar; iritaţie la nivelul stomacului; crampe la nivelul stomacului; constipaţie; icter (îngălbenirea pielii şi/sau a albului ochilor); inflamaţia pancreasului, caracterizată prin dureri severe în partea superioară a abdomenului, deseori cu greaţă şi vărsături; tulburări de somn; depresie; vedere înceţoşată; scăderea numărului celulelor albe sanguine, care poate determina infecţii frecvente, febră; scăderea numărului de trombocite (celule sanguine esenţiale pentru coagularea sângelui); scăderea numărului de celule roşii sanguine (anemie), caracterizată prin oboseală, dureri de cap, senzaţie de lipsă de aer în timpul exerciţiilor fizice, ameţeală şi aspect palid; boală de rinichi; probleme ale plămânilor inclusiv pneumonie sau acumulare de lichid la nivelul plămânilor; sensibilitate crescută a pielii la soare; inflamaţia vaselor de sânge, o boală de piele caracterizată prin exfolierea pielii pe toată suprafaţa corpului; lupus eritematos cutanat, care se recunoaşte prin erupţii care pot să apară pe faţă, gât şi scalp; reacţii alergice; slăbiciune şi spasm muscular; ritm anormal al inimii; scăderea tensiunii arteriale după modificarea poziţiei corpului; inflamaţia glandelor salivare; concentraţii crescute ale glucozei (zahărului) din sânge; prezenţa glucozei (zahărului) în urină; creşteri ale unor grăsimi din sânge; concentraţii mari ale acidului uric în sânge, care pot determina gută.

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10 000 de persoane): Detresă respiratorie acută (semnele includ dificultăți severe de respirație, febră, slăbiciune și confuzie).

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): Cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), scădere a vederii sau durere oculară din cauza presiunii crescute (semne posibile ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau glaucom acut cu unghi închis).

Este cunoscut faptul că reacţiile adverse asociate hidroclorotiazidei se pot intensifica la doze mai mari de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează CoAprovel

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine CoAprovel

* Substanţele active sunt irbesartanul şi hidroclorotiazida. Fiecare comprimat filmat de CoAprovel 300 mg/12,5 mgconţine irbesartan 300 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.
* Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, hipromeloză, dioxid de siliciu, stearat de magneziu, dioxid de titan, macrogol 3000, oxizi roşu şi galben de fer, ceară carnauba. Vezi pct. 2 „CoAprovel conține lactoză‟.

Cum arată CoAprovel şi conţinutul ambalajului

Comprimatele filmate de CoAprovel 300 mg/12,5 mg sunt culoarea piersicii, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o faţă şi numărul 2876 inscripţionat pe cealaltă faţă.

Comprimatele filmate de CoAprovel 300 mg/12,5 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conţin 14, 28, 30, 56, 84, 90 sau 98 de comprimate filmate. Sunt disponibile şi cutii cu blistere pentru eliberarea unei unităţi dozate care conţin 56 x 1 comprimat filmat, destinate livrării în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

Fabricantul

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franţa

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franţa

Sanofi-Aventis, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09

17404 Riells i Viabrea (Girona)

Spania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Sanofi BelgiumTél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Lietuva**Swixx Biopharma UABTel: +370 5 236 91 40 |
| **България**Swixx Biopharma EOODТел.: +359 (0)2 4942 480 | **Luxembourg/Luxemburg**Sanofi Belgium Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**Sanofi s.r.o.Tel: +420 233 086 111 | **Magyarország**sanofi-aventis zrt., MagyarországTel.: +36 1 505 0050 |
| **Danmark**Sanofi A/STlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**Sanofi S.r.l.Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**Sanofi-Aventis Deutschland GmbHTel: 0800 52 52 010Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**Sanofi B.V.Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**Swixx Biopharma OÜTel: +372 640 10 30 | **Norge**sanofi-aventis Norge ASTlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBEΤηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**sanofi-aventis GmbHTel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**sanofi-aventis, S.A.Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**Sanofi Sp. z o.o.Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **France**Sanofi Winthrop IndustrieTél: 0 800 222 555Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**Sanofi - Produtos Farmacêuticos, LdaTel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**Swixx Biopharma d.o.o.Tel: +385 1 2078 500 | **România**Sanofi Romania SRLTel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**Swixx Biopharma d.o.o.Tel: +386 1 235 51 00 |
| **Ísland**Vistor hf.Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**Swixx Biopharma s.r.o.Tel: +421 2 208 33 600 |
| **Italia**Sanofi S.r.l.Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**Sanofi OyPuh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**C.A. Papaellinas Ltd.Τηλ: +357 22 741741 | **Sverige**Sanofi ABTel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**Swixx Biopharma SIATel: +371 6 616 47 50 | **United Kingdom (Northern Ireland)**sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +44 (0) 800 035 2525 |

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

Prospect: Informaţii pentru utilizator

CoAprovel 300 mg/25 mg comprimate filmate

irbesartan/hidroclorotiazidă

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este CoAprovel şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi CoAprovel

3. Cum să luaţi CoAprovel

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează CoAprovel

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este CoAprovel şi pentru ce se utilizează

CoAprovel este o asociere de două substanţe active, irbesartan şi hidroclorotiazidă.

Irbesartanul aparţine grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanţă produsă în organism, care se leagă de anumiţi receptori din vasele de sânge, determinând constricţia (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creşterea tensiunii arteriale. Irbesartanul împiedică legarea angiotensinei II de aceşti receptori şi determină astfel relaxarea vaselor de sânge şi scăderea tensiunii arteriale.

Hidroclorotiazida aparţine unui grup de medicamente (denumite diuretice tiazidice) care determină creşterea eliminării de urină şi, prin aceasta, scad tensiunea arterială.

Cele două substanţe active din CoAprovel acţionează împreună pentru scăderea tensiunii arteriale, permiţând o scădere mai mare a tensiunii arteriale decât cea obţinută prin administrarea fiecăreia separat.

**CoAprovel este utilizat pentru a trata tensiunea arterială crescută**, atunci când tratamentul cu irbesartan sau hidroclorotiazidă administrate singure nu vă controlează în mod adecvat tensiunea arterială.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi CoAprovel

Nu luaţi CoAprovel

* dacă sunteţi **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
* dacă sunteţi **alergic** la hidroclorotiazidă sau la alte medicamente derivate de sulfonamide
* dacă sunteţi **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult.** (De asemenea, este mai bine să evitaţi CoAprovel la începutul sarcinii - vezi secţiunea privind sarcina.)
* dacă aveţi **afecţiuni severe ale ficatului** sau **rinichilor**
* dacă aveţi **o eliminare redusă de urină**
* dacă medicul dumneavoastră stabileşte că aveţi **concentraţii persistent crescute ale calciului din sânge sau concentraţii persistent scăzute ale potasiului din sânge**
* **dacă aveţi diabet zaharat sau funcţia rinichilor afectată** şi urmaţi tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conţine aliskiren.

Atenţionări şi precauţii

Înainte să luaţi CoAprovel, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflaţi în oricare dintre următoarele situaţii**:

* dacă aveţi **vărsături sau diaree semnificative**
* dacă suferiţi de **afecţiuni ale rinichilor** sau aţi suferit **transplant de rinichi**
* dacă suferiţi de **afecţiuni cardiace**
* dacă suferiţi de **afecţiuni ale ficatului**
* dacă suferiţi de **diabet zaharat**
* dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătăi puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat.
* dacă suferiţi de **lupus eritematos** (denumit şi lupus sau LES)
* dacă suferiţi de **aldosteronism primar** (o afecţiune caracterizată prin producerea crescută de hormon aldosteron, care determină reţinerea sodiului în organism şi aceasta, la rândul ei, determină o creştere a tensiunii arteriale).
* dacă luaţi oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
* un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveţi probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
* aliskiren.
* dacă ați avut **cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată** în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul de anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce luați CoAprovel.
* dacă ați avut probleme de respirație sau la plămâni (inclusiv inflamație sau lichid în plămâni) în urma administrării de hidroclorotiazidă în trecut. Dacă aveți dificultăți de respirație severe sau dificultăți de respirație după administrarea CoAprovel, solicitați imediat asistență medicală.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcţia rinichilor, tensiunea arterială şi valorile electroliţilor (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți dureri abdominale, greață, vărsături sau diaree după ce

ați luat CoAprovel. Medicul dumneavoastră va decide cu privire la continuarea tratamentului. Nu întrerupeți administrarea CoAprovel din proprie inițiativă.

Vezi şi informaţiile de la punctul „Nu luaţi CoAprovel”.

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate cauza leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi punctul privind sarcina).

De asemenea, trebuie să îl informaţi pe medicul dumneavoastră:

* dacă urmaţi o **dietă cu restricţie de sare**
* dacă aveţi manifestări cum sunt **sete anormală, uscăciune a gurii, slăbiciune generală, somnolenţă, dureri sau crampe musculare, greaţă, vărsături** sau **bătăi anormal de rapide ale inimii**, care pot indica un efect exagerat al hidroclorotiazidei (conţinută în CoAprovel)
* dacă prezentaţi o **sensibilitate** crescută **a pielii la soare**, cu simptome de arsură (cum ar fi înroşire, mâncărime, inflamaţie, băşici) care apar mult mai repede decât de obicei
* dacă **urmează să fiţi supus unei operaţii** (intervenţii chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
* dacă aveţi **o scădere a vederii sau durere la nivelul unuia sau ambilor ochi** în timp ce luaţi CoAprovel. Acestea pot fi simptome ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale creșterii presiunii din ochi (glaucom) și pot apărea în decurs de ore până la o săptămână de la administrarea CoAprovel. Acest lucru poate duce la pierderea permanentă a vederii, dacă nu sunteți tratat. Dacă în trecut ați avut alergie la peniciline sau sulfonamide, este posibil să aveți un risc mai mare de apariție. Trebuie să întrerupeţi tratamentul cu CoAprovel şi să solicitaţi imediat asistenţă medicală.

Hidroclorotiazida conţinută în acest medicament poate pozitiva testele anti-doping.

Copii şi adolescenţi

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor (cu vârsta sub 18 ani).

CoAprovel împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Diureticele, cum este hidroclorotiazida conţinută în CoAprovel, pot interacţiona cu alte medicamente. Medicamentele care conţin litiu nu trebuie luate în asociere cu CoAprovel fără o supraveghere atentă din partea medicului dumneavoastră.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza şi/sau să ia alte măsuri de precauţie:

Dacă luaţi un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi şi informaţiile de la punctele „Nu luaţi CoAprovel” şi „Atenţionări şi precauţii”).

Este posibil să fie necesar să efectuaţi analize de sânge, dacă luaţi:

* suplimente de potasiu
* sare dietetică care conţine potasiu
* medicamente care economisesc potasiul sau alte diuretice (medicamente care cresc eliminarea de urină)
* unele laxative
* medicamente pentru tratamentul gutei
* suplimente terapeutice de vitamina D
* medicamente care controlează ritmul cardiac
* medicamente pentru diabet zaharat (antidiabetice orale cum este repaglinida sau insulină)
* carbamazepină (un medicament pentru tratamentul epilepsiei).

De asemenea, este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, steroizi, medicamente pentru tratamentul cancerului, medicamente pentru ameliorarea durerii, pentru tratamentul artritei sau răşini de tip colestiramină şi colestipol pentru scăderea colesterolului din sânge.

CoAprovel împreună cu alimente şi băuturi

CoAprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Datorită hidroclorotiazidei conţinută în CoAprovel, la consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu acest medicament, este posibil să aveţi o senzaţie pronunţată de ameţeală la statul în picioare, în special la ridicarea în picioare din poziţia aşezat.

Sarcina, alăptarea şi fertilitatea

Sarcina

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriţi tratamentul cu CoAprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflaţi că sunteţi gravidă şi vă va sfătui să luaţi un alt medicament în locul CoAprovel. CoAprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau sunteţi pe cale să alăptaţi. CoAprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează şi medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriţi să alăptaţi, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Este puţin probabil ca medicamentul CoAprovel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, ameţeli sau oboseală. Dacă observaţi apariţia acestora, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**CoAprovel conţine lactoză**. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**CoAprovel conţine sodiu**. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să luaţi CoAprovel

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Doze

Doza recomandată de CoAprovel este de un comprimat o dată pe zi. De obicei, CoAprovel vă este prescris de către medicul dumneavoastră dacă tratamentul dumneavoastră anterior nu a redus îndeajuns tensiunea dumneavoastră arterială. Medicul dumneavoastră vă va instrui cum trebuie să înlocuiţi tratamentul anterior cu CoAprovel.

Mod de administrare

CoAprovel se administrează **pe cale orală.** Înghiţiţi comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteţi lua CoAprovel cu sau fără alimente. Încercaţi să luaţi doza zilnică la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Este important să continuaţi să luaţi CoAprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedaţi altfel.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie obţinut la 6‑8 săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă luaţi mai mult CoAprovel decât trebuie

Dacă aţi luat din greşeală un număr prea mare de comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Copiii şi adolescenţii nu trebuie să folosească CoAprovel

CoAprovel nu trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghiţit câteva comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitaţi să luaţi CoAprovel

Dacă aţi uitat să luaţi doza zilnică, luaţi doza următoare ca de obicei. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele dintre aceste reacţii pot să fie grave şi să necesite supraveghere medicală.

La pacienţii care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacţii alergice pe piele (erupţii cutanate, urticarie), precum şi umflarea localizată a feţei, buzelor şi/sau a limbii.

**Dacă prezentaţi oricare dintre simptomele enumerate mai sus sau dacă simţiţi că nu mai aveţi aer**, încetaţi să mai luaţi CoAprovel şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Frecvenţa reacţiilor adverse menţionate mai jos este definită utilizând următoarea convenţie:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puţin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane.

Reacţiile adverse raportate în studiile clinice, pentru pacienţii trataţi cu CoAprovel au fost:

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

* greaţă/vărsături
* urinare anormală
* oboseală
* ameţeli (inclusiv la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat)
* analizele de sânge pot arăta concentraţii crescute ale unei enzime care indică funcţia muşchilor şi a inimii (creatin-kinază) sau concentraţii crescute ale unor substanţe care măsoară funcţia rinichilor (azotul ureic din sânge, creatinina).

**Dacă oricare dintre aceste reacţii adverse vă cauzează probleme**, discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

* diaree
* scăderea tensiunii arteriale
* leşin
* accelerarea bătăilor inimii
* înroşirea feţei
* edeme
* disfuncţie sexuală (tulburări ale activităţii sexuale)
* analizele de sânge pot arăta concentraţii scăzute ale potasiului şi ale sodiului în sângele dumneavoastră.

**Dacă oricare dintre aceste reacţii adverse vă cauzează probleme**, discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Reacţii adverse raportate după punerea pe piaţă a CoAprovel**

Unele reacţii adverse au fost raportate după punerea pe piaţă a CoAprovel. Reacţiile adverse cu frecvenţă necunoscută sunt: dureri de cap, zgomote în urechi, tuse, tulburări ale gustului, indigestie, dureri articulare şi musculare, tulburări ale funcţiei ficatului şi alterarea funcţiei rinichilor, creşterea concentraţiei potasiului în sânge şi reacţii alergice cum ar fi erupţii cutanate, urticarie, umflarea feţei, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului. De asemenea, au fost raportate cazuri mai puţin frecvente de icter (îngălbenirea pielii şi/sau a albului ochilor).

Ca pentru orice asociere a două substanţe active, nu pot fi excluse reacţiile adverse induse de fiecare componentă individual.

**Reacţii adverse asociate irbesartanului administrat singur**

În plus faţă de reacţiile adverse enumerate mai sus, au fost raportate, de asemenea, durere toracică, reacții alergice severe (șoc anafilactic), scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid) şi scăderea numărului de trombocite (o celulă sanguină cu rol esențial în coagularea sângelui) şi valori mici ale zahărului în sânge.

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane): angioedem intestinal: o umflare la nivelul intestinului, care se manifestă cu simptome precum durere abdominală, greață, vărsături și diaree.

**Reacţii adverse asociate hidroclorotiazidei administrată singură**

Pierderea apetitului alimentar; iritaţie la nivelul stomacului; crampe la nivelul stomacului; constipaţie; icter (îngălbenirea pielii şi/sau a albului ochilor); inflamaţia pancreasului, caracterizată prin dureri severe în partea superioară a abdomenului, deseori cu greaţă şi vărsături; tulburări de somn; depresie; vedere înceţoşată; scăderea numărului celulelor albe sanguine, care poate determina infecţii frecvente, febră; scăderea numărului de trombocite (celule sanguine esenţiale pentru coagularea sângelui); scăderea numărului de celule roşii sanguine (anemie), caracterizată prin oboseală, dureri de cap, senzaţie de lipsă de aer în timpul exerciţiilor fizice, ameţeală şi aspect palid; boală de rinichi; probleme ale plămânilor inclusiv pneumonie sau acumulare de lichid la nivelul plămânilor; sensibilitate crescută a pielii la soare; inflamaţia vaselor de sânge, o boală de piele caracterizată prin exfolierea pielii pe toată suprafaţa corpului; lupus eritematos cutanat, care se recunoaşte prin erupţii care pot să apară pe faţă, gât şi scalp; reacţii alergice; slăbiciune şi spasm muscular; ritm anormal al inimii; scăderea tensiunii arteriale după modificarea poziţiei corpului; inflamaţia glandelor salivare; concentraţii crescute ale glucozei (zahărului) din sânge; prezenţa glucozei (zahărului) în urină; creşteri ale unor grăsimi din sânge; concentraţii mari ale acidului uric în sânge, care pot determina gută.

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10 000 de persoane): Detresă respiratorie acută (semnele includ dificultăți severe de respirație, febră, slăbiciune și confuzie).

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): Cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom), scădere a vederii sau durere oculară din cauza presiunii crescute (semne posibile ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau glaucom acut cu unghi închis).

Este cunoscut faptul că reacţiile adverse asociate hidroclorotiazidei se pot intensifica la doze mai mari de hidroclorotiazidă.

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează CoAprovel

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine CoAprovel

* Substanţele active sunt irbesartanul şi hidroclorotiazida. Fiecare comprimat filmat de CoAprovel 300 mg/25 mgconţine irbesartan 300 mg şi hidroclorotiazidă 25 mg.
* Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, hipromeloză, dioxid de siliciu, stearat de magneziu, dioxid de titan, macrogol 3350, oxizi roşu, galben şi negru de fer, amidon pregelatinizat, ceară carnauba. Vezi pct. 2 „CoAprovel conține lactoză‟.

Cum arată CoAprovel şi conţinutul ambalajului

Comprimatele filmate de CoAprovel 300 mg/25 mg sunt roz, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o faţă şi numărul 2788 inscripţionat pe cealaltă faţă.

Comprimatele filmate de CoAprovel 300 mg/25 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conţin 14, 28, 30, 56, 84, 90 sau 98 de comprimate filmate. Sunt disponibile şi cutii cu blistere pentru eliberarea unei unităţi dozate care conţin 56 x 1 comprimat filmat, destinate livrării în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franţa

Fabricantul

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - Franţa

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - Franţa

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Sanofi BelgiumTél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Lietuva**Swixx Biopharma UABTel: +370 5 236 91 40 |
| **България**Swixx Biopharma EOODТел.: +359 (0)2 4942 480 | **Luxembourg/Luxemburg**Sanofi Belgium Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**Sanofi s.r.o.Tel: +420 233 086 111 | **Magyarország**sanofi-aventis zrt., MagyarországTel.: +36 1 505 0050 |
| **Danmark**Sanofi A/STlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**Sanofi S.r.l.Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**Sanofi-Aventis Deutschland GmbHTel: 0800 52 52 010Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**Sanofi B.V.Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**Swixx Biopharma OÜTel: +372 640 10 30 | **Norge**sanofi-aventis Norge ASTlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBEΤηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**sanofi-aventis GmbHTel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**sanofi-aventis, S.A.Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**Sanofi Sp. z o.o.Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **France**Sanofi Winthrop IndustrieTél: 0 800 222 555Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**Sanofi - Produtos Farmacêuticos, LdaTel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**Swixx Biopharma d.o.o.Tel: +385 1 2078 500 | **România**Sanofi Romania SRLTel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**Swixx Biopharma d.o.o.Tel: +386 1 235 51 00 |
| **Ísland**Vistor hf.Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**Swixx Biopharma s.r.o.Tel: +421 2 208 33 600 |
| **Italia**Sanofi S.r.l.Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**Sanofi OyPuh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**C.A. Papaellinas Ltd.Τηλ: +357 22 741741 | **Sverige**Sanofi ABTel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**Swixx Biopharma SIATel: +371 6 616 47 50 | **United Kingdom (Northern Ireland)**sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFITel: +44 (0) 800 035 2525 |

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.